

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年9月16日 (16.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/078719 A1

(51) 国際特許分類: C07D 209/26, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 411/12, 413/06, 413/12, 413/14, A61K 31/405, 31/422, 31/4439, 31/4709, 31/538, 45/06, 31/423, A61P 1/04, 1/16, 7/00, 7/02, 9/00, 11/00, 11/02, 11/06, 11/08, 17/00, 17/04, 17/10, 19/02, 25/06, 25/20, 27/02, 27/12, 27/14, 27/16, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 小林 馨 (KOBAYASHI, Kaoru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 南部 文男 (NAMBU, Fumio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/002813

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町2丁目14番6号 セルバ人形町6階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004年3月5日 (05.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-59459 2003年3月6日 (06.03.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岩橋 摩紀 (IWAHASHI, Maki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 長縄 厚志 (NAGANAWA, Atsushi) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 西山 敏彦 (NISHIYAMA, Toshihiko) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 長瀬 俊彦 (NAGASE, Toshihiko) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

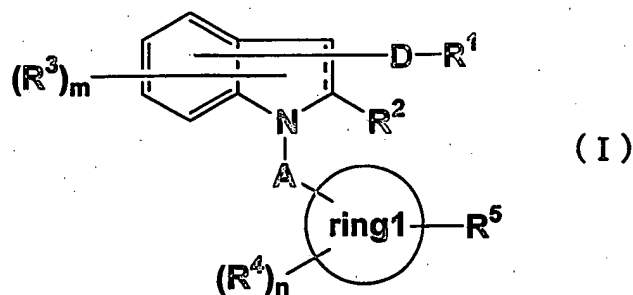
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: INDOLE DERIVATIVE COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THE COMPOUNDS AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: インドール誘導体化合物およびその化合物を有効成分とする薬剤

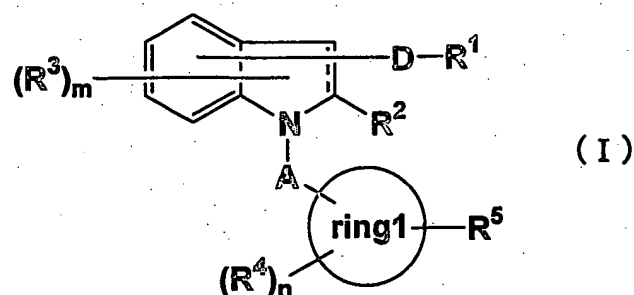
(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (I) and salts thereof: (I) wherein each symbol is as defined in the description. Because of binding and antagonizing to PGD₂ receptor, the compounds represented by the general formula (I) are useful in preventing and/or treating allergic diseases (allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma, food allergy, etc.), systemic mastocytosis, systemic mast cell activation disorder, anaphylactic shock, airway contraction, diseases accompanied by itching such as urticaria, eczema (atopic dermatitis, urticaria, etc.), diseases (cataract, retinal detachment, inflammation, infection, sleeping disorder, etc.) secondary occurring in association with behaviors caused by itching (scratching, beating, etc.), inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular disorder, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis, hypersensitive colon syndrome, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、すべての記号は明細書記載通り。) で示される化合物およびそれらの塩。

一般式 (I) で示される化合物は、 PGD_2 受容体に結合し拮抗するため、アレルギー性疾患 (アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー等)、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹等、痒みを伴う疾患 (アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等)、痒みに伴う行動 (引っかき行動、殴打等) により二次的に発生する疾患 (白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害等)、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、胸膜炎、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および／または治療に有用である。

明 細 書

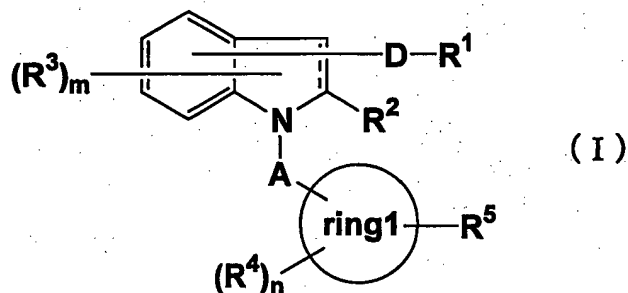
インドール誘導体化合物およびその化合物を有効成分とする薬剤

5 技術分野

本発明は、インドール誘導体化合物に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は

(1) 一般式 (I)



10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

15

背景技術

プロスタグランジンD₂ (以下、PGD₂と略記する。) は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、アレルギー疾患、例えばアレルギー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎などに関与する化学伝達物質のひとつと考えられている。PGD₂は肥満細胞、マクロファージ、Th

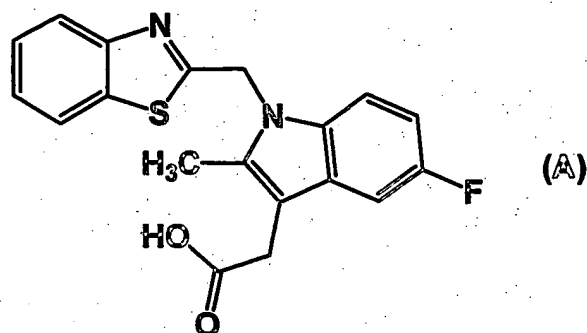
20 2細胞などから産生・遊離され、遊離されたPGD₂は気管支収縮、血管透過性亢進、血管拡張または収縮、粘液分泌促進、血小板凝集阻害作用、好酸球、

- 好塩基球やリンパ球の走化作用、リンパ球からのサイトカイン産生増強作用を示す。PGD₂はインビボ (in vivo) においても気道収縮や鼻閉症状を誘起することが報告されており、全身性マストサイトーシス (肥満細胞症) 患者、アレルギー性鼻炎患者、気管支喘息患者、アトピー性皮膚炎患者、蕁麻疹患者などの病態局所でPGD₂濃度の増加が認められている (N. Engl. J. Med., 303, 1400-4(1980)、Am. Rev. Respir. Dis., 128, 597-602 (1983) 、J. Allergy Clin. Immunol., 88, 33-42(1991)、Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 113, 179-83(1987)、J. Allergy Clin. Immunol., 82, 869-77(1988)、J. Immunol., 146, 671-6(1991)、J. Allergy Clin. Immunol., 83, 905-12 (1989) 、N. Engl. J. Med., 315, 800-4(1986)、Am. Rev. Respir. Dis., 142, 126-32(1990)、J. Allergy Clin. Immunol., 87, 540-8(1991)、J. Allergy Clin. Immunol., 78, 458-61(1986)) 。また、PGD₂は神経活動、特に睡眠、体温調節、ホルモン分泌、疼痛に関与しているとされている。さらに、血小板凝集、グリコーゲン代謝、眼圧調整などにも関与しているとの報告もある。
- PGD₂は、その受容体のひとつである chemoattractant receptor - homologous molecule expressed on Th2 cells (CRTH2) に結合し、その作用を発揮する。CRTH2受容体拮抗剤は、その受容体に結合し、PGD₂の作用を抑制する働きを有する。そのため、アレルギー性疾患 (例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど)、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患 (例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など)、痒みに伴う行動 (引っかき行動、殴打など) により二次的に発生する疾患 (例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など)、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管

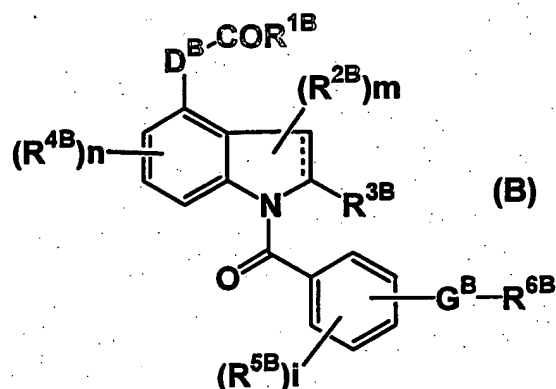
障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられている。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

- 5 PGD₂は、CRTH2受容体に加えてプロスタノイドDP受容体（DP受容体）にも結合し、種々の生物活性を示すことが知られている。PGD₂はDPおよびCRTH2の両受容体に対する生体内リガンドであることから、CRTH2受容体拮抗剤はDP受容体にも結合し、その作用に拮抗することでPGD₂により媒介される種々のアレルギー性反応（疾患）や炎症性反応（疾患）の予防および／または治療に有用であることが期待される。前記の疾患として、例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群などが挙げられる。
- 10
- 15
- 20

CRTH2受容体拮抗活性を有する化合物としては、以下の式（A）で示される化合物が開示されているにすぎない（特開 2002-98702 号公報（第 29 頁、第 15 図）参照。）。



また、DP受容体拮抗活性を有する化合物として、例えば一般式 (B)



- (式中、 R^{1B} はヒドロキシを表わし、 R^{2B} は水素原子、 $C1\sim6$ アルキルを
- 5 表わし、 R^{3B} は水素原子、 $C1\sim6$ アルキルを表わし、 R^{4B} および R^{5B} は各々独立して、水素原子、 $C1\sim6$ アルキル、 $C1\sim6$ アルコキシ、ハロゲン原子、トリハロメチルを表わし、 D^B は単結合、 $C1\sim6$ アルキレンを表わし、 $-G^B-R^{6B}$ は、1) G^B が1~2個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられていてもよい $C1\sim6$ アルキレン、1~2個の酸素原子および/
- 10 または硫黄原子で置き換えられていてもよい $C2\sim6$ アルケニレンを表わし、 R^{6B} が $C3\sim15$ の飽和もしくは不飽和の炭素環、または1~5個の窒素原子、硫黄原子および/または酸素原子を含有している4~15員のヘテロ環を表わすか、または、2) G と R^{6B} が一緒になって、1~5個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられていてもよい $C1\sim15$ アルキルを表わす。)
- 15

で示されるインドール誘導体またはその非毒性塩が開示されている (基の説

明は必要な部分を抜粋した。) (WO01/66520 号 (第 3 頁) 参照。)

さらに、例えば 2- (1- (4-ベンジルオキシベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチルエステル、2- (1- (4-フェニルベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチルエステル等が抗炎症薬の合成中間体として開示されているが、CRTH2 受容体に対する作用については全く記載されていない (例えば、GB997638 号明細書 (第 15 頁) 参照。)

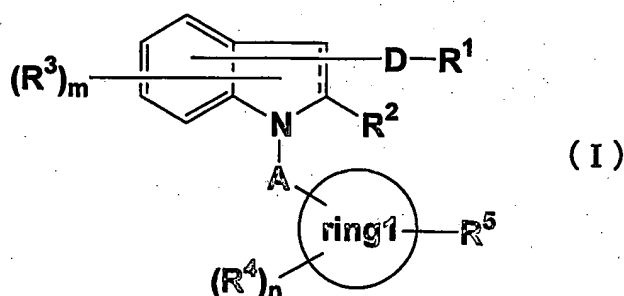
プロスタグランジン受容体には、サブタイプを含め多くの受容体が存在しており、その薬理作用もそれぞれ異なっている。そこで、PGD₂ 受容体、すなわち CRTH2 受容体および/または DP 受容体に対して特異的に結合し、PGD₂ 受容体以外のプロスタグランジン受容体に対し、結合が弱い新規な化合物を見出すことができれば、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性があり、このような薬剤を見出すことが必要とされている。

15 発明の開示


本発明者らは、PGD₂ 受容体の特異的に結合し、拮抗する化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式 (I) で示されるインドール誘導体がこの課題を達成することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

20 (1) 一般式 (I)



(式中、

- R^1 は (1) $-COR^6$ 基、または (2) $-CH_2OR^7$ 基を表わし、
 R^6 は (1) 水酸基、(2) C 1 ~ 6 アルコキシ基、(3) $-NR^8R^9$ 基、(4) フェニル基で置換された C 1 ~ 6 アルコキシ基、または (5) C 2 ~ 6 アルケニルオキシ基を表わし、
- 5 R^7 は (1) 水素原子、または (2) C 2 ~ 6 アシル基を表わし、
 R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C 1 ~ 6 アルキル基、または (3) $-SO_2R^{10}$ 基を表わし、
 R^{10} は (1) C 1 ~ 6 アルキル基、(2) 炭素環-1、または (3) ヘテロ環-1を表わし、
- 10 Dは (1) 単結合、(2) C 1 ~ 6 アルキレン基、(3) C 2 ~ 6 アルケニレン基、または (4) $-O-(C 1 \sim 6 \text{ アルキレン})-$ 基を表わし、
 R^2 は (1) C 1 ~ 6 アルキル基、(2) C 1 ~ 6 アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) トリハロメチル基、(5) シアノ基、(6) 水酸基、または (7) 水素原子を表わし、
 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C 1 ~ 6 アルキル基、
- 15 (3) C 1 ~ 6 アルコキシ基、(4) C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、(5) ハロゲン原子、(6) ニトロ基、(7) $-NR^{11}R^{12}$ 基、(8) トリハロメチル基、(9) シアノ基、(10) 水酸基、または (11) トリハロメトキシ基を表わし、
 R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して、水素原子、または C 1 ~ 6 アルキル基を表わし、
- 20 mは 1 ~ 3 の整数または 4 であり、
nは 1 ~ 4 の整数であり、
 R^5 は R^{5-1} 、 R^{5-2} 、 R^{5-3} 、 R^{5-4} 、 R^{5-5} または R^{5-6} を表わし、
 R^{5-1} は ---G---  を表わし、
- R^{5-2} は (1) 1 ~ 5 個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてい
- 25 てもよい C 1 ~ 15 アルキル基 (アルキル基は C 1 ~ 6 アルコキシ基、ハロ

- ゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび $-NR^{13}R^{14}$ 基（基中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して水素原子、C 1～6アルキル基、C 2～6アルケニル基、フェニル基、ベンゾイル基、ナフチル基、C 1～6アルキル基によって置換されたフェニル基、またはフェニル基もしくはシアノ基によって置換されたC 1～6アルキル基を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよい。）、(2)1～5個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 2～15アルケニル基（アルケニル基はC 1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび $-NR^{13}R^{14}$ 基（基中、 R^{13} および R^{14} は前記と同じ意味を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよい。）、または(3)1～5個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 2～15アルキニル基（アルキニル基はC 1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび $-NR^{13}R^{14}$ 基（基中、 R^{13} および R^{14} は前記と同じ意味を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよい。）を表わし（ただし、
後記 R^{5-3} 、および R^{5-5} が表わす基を除く。）、
 R^{5-3} は(1)C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、または(2)C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルコキシ基を表わし、
 R^{5-4} は(1)必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～4個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 1～15アルキル基（アルキル基はC 1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび $-NR^{15}R^{16}$ 基（基中、 R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して水素原子、C 1～6アルキル基、C 2～6アルケニル基、フェニル基、ベンゾイル基、ナフチル基、C 1～6アルキル基によって置換されたフェニル基、またはフェニル基もしくはシアノ基によって置換されたC 1～6アルキル基を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は(a)C 1～6アルキル基、(b)C 1～6アルコキシ基

- で置換されたC 1～6アルキル基、(c)炭素環－4、(d)ヘテロ環－4、(e)炭素環－4で置換されたC 1～6アルキル基、または (f)ヘテロ環－4で置換されたC 1～6アルキル基によって置換されてもよい。)、(2)必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～4個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 2～15アルケニル基（アルケニル基はC 1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび－NR¹⁵R¹⁶基（基中、R¹⁵およびR¹⁶は前記と同じ意味を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a) C 1～6アルキル基、(b)C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(c)炭素環－4、(d)ヘテロ環－4、(e)炭素環－4で置換されたC 1～6アルキル基、または (f)ヘテロ環－4で置換されたC 1～6アルキル基によって置換されてもよい。)、または (3)必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～4個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 2～15アルキニル基（アルキニル基はC 1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび－NR¹⁵R¹⁶基（基中、R¹⁵およびR¹⁶は前記と同じ意味を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a)C 1～6アルキル基、(b) C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(c)炭素環－4、(d)ヘテロ環－4、(e)炭素環－4で置換されたC 1～6アルキル基、または (f)ヘテロ環－4で置換されたC 1～6アルキル基によって置換されてもよい。))を表わし、

R⁵⁻⁵は (1)C 1～15アルキル基、(2)C 1～15アルコキシ基、(3)カルボキシル基、(4)C 1～4アルコキシカルボニル基、(5)トリハロメチル基、または (6)C 1～4アルキルチオ基を表わし、

- 25 R⁵⁻⁶は (1)ハロゲン原子、(2)アミノ基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、または (5)水酸基を表わし、

GはG¹またはG²を表わし、

G¹は (1)単結合、(2)1～2個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 1～6アルキレン基（アルキレン基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよい。）、(3)1～2個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 2～6アルケニレン基（アルケニレン基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよい。）、(4)－CONR¹⁷－基、(5)－NR¹⁸CO－基、(6)－SO₂NR¹⁹－基、(7)－NR²⁰SO₂－基、または (8)－N=N－基を表わし、

G²は (1)必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 1～6アルキレン基（アルキレン基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a)C 1～6アルキル基、(b)C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(c)炭素環－5、(d)ヘテロ環－5、(e)炭素環－5で置換されたC 1～6アルキル基、または (f)ヘテロ環－5で置換されたC 1～6アルキル基によって置換されてもよい。）、または (2)必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 2～6アルケニレン基（アルケニレン基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a)C 1～6アルキル基、(b)C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(c)炭素環－5、(d)ヘテロ環－5、(e)炭素環－5で置換されたC 1～6アルキル基、または (f)ヘテロ環－5で置換されたC 1～6アルキル基によって置換されてもよい。）を表わし、

R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹およびR²⁰はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～6アルキル基を表わし、

25



は (1)炭素環－2、または (2)ヘテロ環－2を表わし、

ring2

は (1)炭素環-3、または (2)ヘテロ環-3を表わし、

炭素環-1、炭素環-2、炭素環-3、炭素環-4、および炭素環-5はそれぞれ独立して、一部または全部が飽和されていてもよいC3~15の単環、二環または三環式炭素環アリールを表わし、

- 5 ヘテロ環-1、ヘテロ環-2、ヘテロ環-3、ヘテロ環-4、およびヘテロ環-5はそれぞれ独立して、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

- 炭素環-1、炭素環-2、炭素環-3、炭素環-4、炭素環-5、ヘテロ環
10 -1、ヘテロ環-2、ヘテロ環-3、ヘテロ環-4、およびヘテロ環-5はそれぞれ独立して、(1)C1~6アルキル基、(2)C1~10アルコキシ基、(3)C1~6アルコキシ基で置換されたC1~6アルキル基、(4)ハロゲン原子、(5)水酸基、(6)トリハロメチル基、(7)ニトロ基、(8)-NR²¹R²²基、(9)フェニル基、(10)フェノキシ基、(11)オキソ基、(12)C2~6アシル基、(13)シアノ基、
15 および(14)-SO₂R²³基から選択される1~5個の基で置換されてもよく、R²¹およびR²²はそれぞれ独立して、水素原子、またはC1~6アルキル基を表わし、

R²³はC1~6アルキル基を表わし、

Aは (1)カルボニル基、(2)-S(O)_p-基、(3)G¹、または (4)G²を表わし、

- 20 pは0または1~2の整数であり、

==== は (1)一重結合、または (2)二重結合を表わす。

ただし、以下の(1)および(2)の化合物を除く；

(1)2-(1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチルエステル、

- 25 (2)2-(1-(4-フェニルベンゾイル)-2-メチル-5-メトキシイン

ドールー 3-イル) 酢酸・メチルエステル。)

で示されるインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ、

(2)それらの製造方法、および

5 (3)それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

本明細書中、C 1~4 アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数 1~4 のアルキル基等が挙げられる。

10 本明細書中、C 1~6 アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の炭素数 1~6 のアルキル基等が挙げられる。

15 本明細書中、C 1~15 アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等の炭素数 1~15 のアルキル基等が挙げられる。

20 本明細書中、C 2~6 アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メタリル、3-メタリル、3-ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の炭素数 2~6 の直鎖状または分枝状のアルケニル基等が挙げられる。

25 本明細書中、C 2~15 アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メタリル、3-メタリル、3-ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等の炭素数 2~15 の直鎖状または分枝状のアルケニル基等が挙げられる。

本明細書中、C 2～15アルキニル基としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル等の炭素数2～15のアルキニル基等が挙げられる。

- 5 本明細書中、C 2～6アルケニルオキシ基としては、例えばビニルオキシ、アリルオキシ、イソプロペニルオキシ、2-メタリルオキシ、3-メタリルオキシ、3-ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ等の炭素数2～6の直鎖状または分枝状のアルケニルオキシ基等が挙げられる。

- 10 本明細書中、C 1～2アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシが挙げられる。

本明細書中、C 1～4アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC 1～4の直鎖状または分枝状アルコキシ基等が挙げ

- 15 られる。

本明細書中、C 1～6アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等のC 1～6の直鎖状または分枝

- 20 状アルコキシ基等が挙げられる。

- 本明細書中、C 1～10アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ等のC 1～10の直鎖状または分枝状アルコキシ基等が挙げられる。
- 25

本明細書中、C 1～15 アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシ基等のC 1～15の直鎖状または分枝状アルコキシ基等が挙げられる。

本明細書中、ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

10 本明細書中、トリハロメチル基としては、3個のハロゲン原子で置換されたメチル基が挙げられる。

本明細書中、トリハロメトキシ基としては、3個のハロゲン原子で置換されたメトキシ基が挙げられる。

本明細書中、C 1～4 アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC 1～4の直鎖状または分枝状アルコキシ基等が挙げられる。

本明細書中、C 1～2 アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ、エチルチオが挙げられる。

本明細書中、C 1～4 アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ等の炭素数 1～6 のアルキルチオ基等が挙げられる。

本明細書中、C 5～14 アルキルチオ基としては、例えばペンチルチオ、

イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ、ウンデシルチオ、ドデシルチオ、トリデシルチオ、テトラデシルチオ、ペンタデシルチオ等の炭素数5～14のアルキルチオ基等が挙げられる。

- 5 本明細書中、C1～6アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン、ヘキシレン等の炭素数1～6のアルキレン基等が挙げられる。

- 本明細書中、C2～6アルケニレン基としては、例えばビニレン、プロペニレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン等の炭素数2～6のアルケニレン基等が挙げられる。
- 10

- 本明細書中、C2～6アシル基としては、例えばエタノイル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2-メチルブタノイル、3-メチルブタノイル、ヘキサノイル、2-メチルペンタノイル、3-メチルペンタノイル、4-メチルペンタノイル、2-エチルブタノイル、2,3-ジメチルブタノイル基のC2～6の直鎖状または分枝状アシル基等が挙げられる。
- 15

- 本明細書中、一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリアルとしては、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、
- 20
- 25 ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、

- テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-エン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプター-2-エン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。
- 10 本明細書中、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールのうち、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、
- 15 トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、
- 20 ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、
- 25





ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン等が挙げられる。

- 本明細書中、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールのうち、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テト

- ラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラ
ヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾー
ル (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、
ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼ
5 ピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキ
サジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピ
ン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリ
ジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、
テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、
10 パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼ
ピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチ
アン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベ
ンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジ
ヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベン
15 ゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、
パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パー
ヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パー
ヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パー
ヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パ
20 ーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、
パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、
パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パ
ーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンズオキサジン、ジ
ヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、
25 パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベ
ンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾ

ール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン等が挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表わし、 は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表わし、 は α -、 β -またはそれらの混合物であることを表わし、 は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

本発明化合物は、公知の方法で薬学的に許容される塩に変換される。薬学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカ

- リ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、
- 5 ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、
- 10 エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。

本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

- 15 溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

一般式（I）中、 R^1 として好ましくは $-COR^6$ 基、または $-CH_2OR^7$ 基であり、より好ましくは $-COR^6$ 基である。

- 20 一般式（I）中、 R^6 として好ましくは水酸基、またはC1～6アルコキシ基であり、より好ましくは水酸基である。

一般式（I）中、 R^7 として好ましくは水素原子、またはC2～6アシル基であり、より好ましくは水素原子である。

- 一般式（I）中、Dとして好ましくは単結合、またはC1～6アルキレン
- 25 基であり、より好ましくはC1～6アルキレン基であり、さらに好ましくはメチレン基、またはエチレン基である。

一般式 (I) 中、 R^2 として好ましくは C 1 ~ 6 アルキル基または水素原子であり、より好ましくは C 1 ~ 6 アルキル基であり、さらに好ましくはメチル基である。

5 一般式 (I) 中、 R^3 として好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 1 ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン原子、またはトリハロメチル基であり、より好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 1 ~ 6 アルコキシ基、またはハロゲン原子であり、さらに好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルコキシ基、またはハロゲン原子である。

10 一般式 (I) 中、 R^4 として好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 1 ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン原子、またはトリハロメチル基であり、より好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 1 ~ 6 アルコキシ基、またはハロゲン原子であり、さらに好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、またはハロゲン原子である。

15 一般式 (I) 中、 m として好ましくは 1 ~ 3 の整数であり、より好ましくは 1 ~ 2 の整数であり、さらに好ましくは 1 である。

一般式 (I) 中、 n として好ましくは 1 ~ 3 の整数であり、より好ましくは 1 ~ 2 の整数であり、さらに好ましくは 1 である。

20 一般式 (I) 中、 R^5 として好ましくは R^{5-1} 、 R^{5-2} 、 R^{5-3} 、 R^{5-4} 、 R^{5-5} または R^{5-6} であり、より好ましくは R^{5-1} 、 R^{5-2} 、 R^{5-3} または R^{5-4} であり、さらに好ましくは R^{5-1} または R^{5-3} である。

一般式 (I) 中、 R^{5-2} として好ましくは 1 ~ 5 個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよい C 1 ~ 15 アルキル基、または 1 ~ 5 個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよい C 2 ~ 15 アルケニル基であり、より好ましくは 1 ~ 5 個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよい C 1 ~ 15 アルキル基であり、さら
25 に好ましくは C 5 ~ 14 アルキルチオ基、C 1 ~ 4 アルキルチオ基で置換さ

れたC1～6アルキル基、(C1～4アルキルチオ) - C1～4アルコキシ
基、(C1～4アルコキシ) - C1～4アルキルチオ基、(C1～4アルキ
ルチオ) - C1～4アルキルチオ基、(C1～4アルコキシ) - (C1～2
アルコキシ) - C1～4アルキル基、(C1～4アルキルチオ) - (C1～
2アルコキシ) - C1～4アルキル基、(C1～4アルコキシ) - (C1～
2アルキルチオ) - C1～4アルキル基、(C1～4アルキルチオ) - (C
1～2アルキルチオ) - C1～4アルキル基、(C1～4アルコキシ) - (C
1～2アルコキシ) - C1～4アルコキシ基、(C1～4アルキルチオ) -
(C1～2アルコキシ) - C1～4アルコキシ基、(C1～4アルコキシ)
- (C1～2アルキルチオ) - C1～4アルコキシ基、(C1～4アルキル
チオ) - (C1～2アルキルチオ) - C1～4アルコキシ基、(C1～4ア
ルコキシ) - (C1～2アルコキシ) - C1～4アルキルチオ基、(C1～
4アルキルチオ) - (C1～2アルコキシ) - C1～4アルキルチオ基、(C
1～4アルコキシ) - (C1～2アルキルチオ) - C1～4アルキルチオ基、
(C1～4アルキルチオ) - (C1～2アルキルチオ) - C1～4アルキル
チオ基、(C1～4アルコキシ) - (C1～2アルコキシ) - (C1～2ア
ルコキシ) - C1～4アルキル基、(C1～4アルキルチオ) - (C1～2
アルコキシ) - (C1～2アルコキシ) - C1～4アルキル基、(C1～4
アルコキシ) - (C1～2アルキルチオ) - (C1～2アルコキシ) - C1
～4アルキル基、(C1～4アルキルチオ) - (C1～2アルキルチオ) -
(C1～2アルコキシ) - C1～4アルキル基、(C1～4アルコキシ) -
(C1～2アルコキシ) - (C1～2アルキルチオ) - C1～4アルキル基、
(C1～4アルキルチオ) - (C1～2アルコキシ) - (C1～2アルキル
チオ) - C1～4アルキル基、(C1～4アルコキシ) - (C1～2アルキ
ルチオ) - (C1～2アルキルチオ) - C1～4アルキル基、または(C1
～4アルキルチオ) - (C1～2アルキルチオ) - (C1～2アルキルチオ)

—C 1～4アルキル基である。


一般式 (I) 中、 R^{5-3} として好ましくはC 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、またはC 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルコキシ基である。

- 5 一般式 (I) 中、 R^{5-4} として好ましくは必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～4個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 1～15アルキル基、または必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～4個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 2～15アルケニル基であり、より好ましくは必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～4個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 1～15アルキル基である。

一般式 (I) 中、Gとして好ましくは G^1 または G^2 であり、より好ましくは G^1 である。

- 15 一般式 (I) 中、 G^1 として好ましくは1～2個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 1～6アルキレン基または1～2個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 2～6アルケニレン基であり、より好ましくは1個の酸素原子で置き換えられてもよいC 1～6アルキレン基である。
- 20 一般式 (I) 中、 G^2 として好ましくは1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 1～6アルキレン基であり、より好ましくは1つの窒素原子で置き換えられているC 1～6アルキレン基である。

一般式 (I) 中、

- 25  として好ましくは炭素環-2またはヘテロ環-2であり、より好ま

しくはヘテロ環-2であり、さらに好ましくは酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~10員の単環または二環式ヘテロ環アリールである。

一般式 (I) 中、

5 **ring2** として好ましくは炭素環-3またはヘテロ環-3であり、より好ま

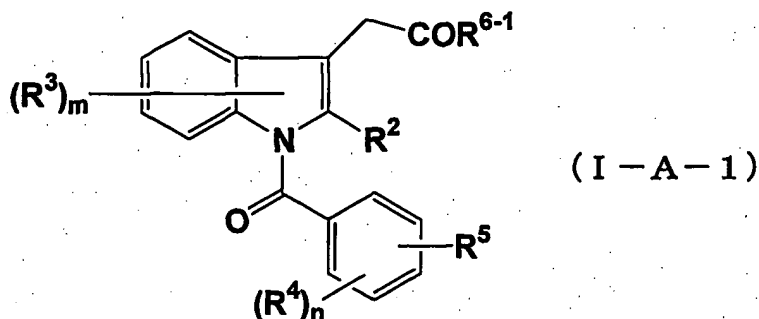
しくはヘテロ環-3であり、さらに好ましくは酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1~3個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~10員の単環または二環式ヘテロ環アリールである。

一般式 (I) 中、Aとして好ましくはカルボニル基、または-S(O)_p-
10 基、であり、より好ましくはカルボニル基または-SO₂-基であり、さらに好ましくはカルボニル基である。

一般式 (I) 中、pとして好ましくは1または2であり、より好ましくは2である。

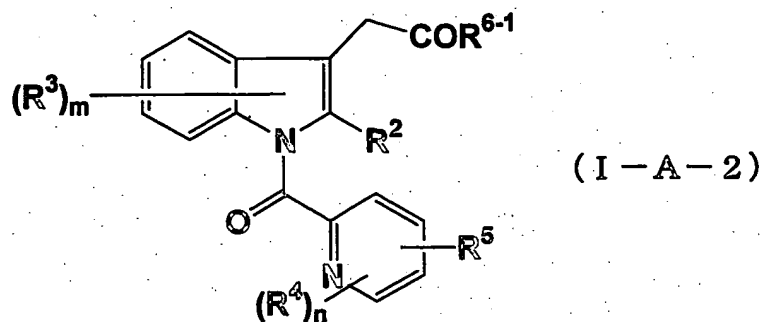
一般式 (I) 中、 \equiv として好ましくは二重結合である。

15 一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、
一般式 (I-A-1)

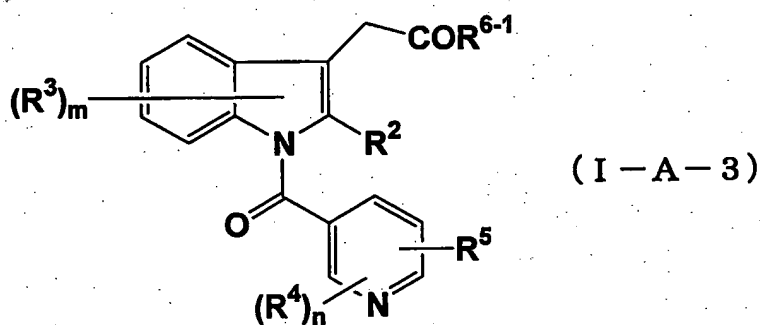


(式中、R⁶⁻¹は水酸基、またはC1~6アルコキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

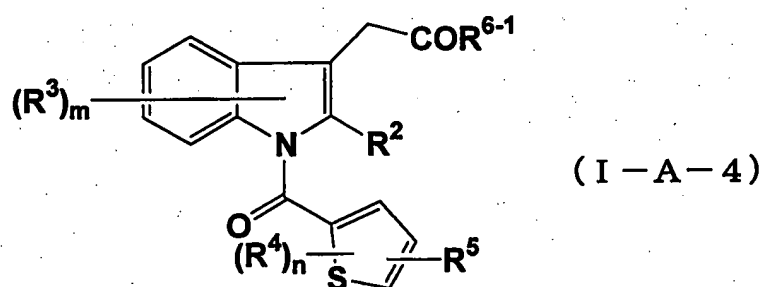
20 一般式 (I-A-2)



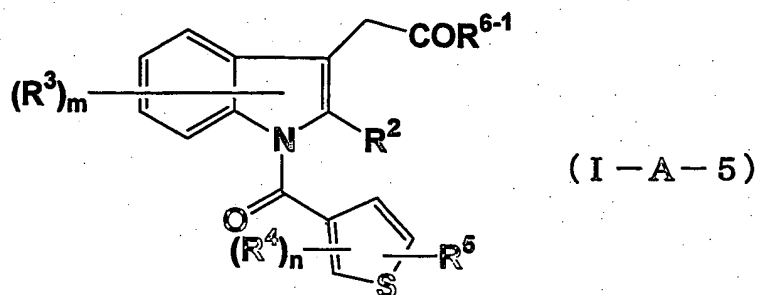
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-3)



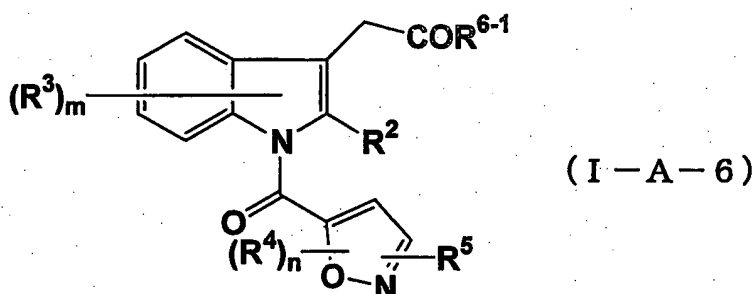
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-4)



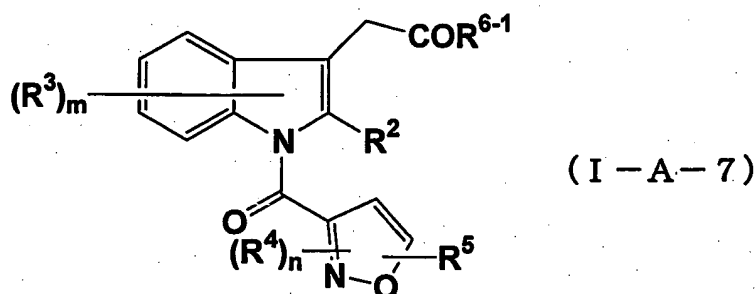
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-5)



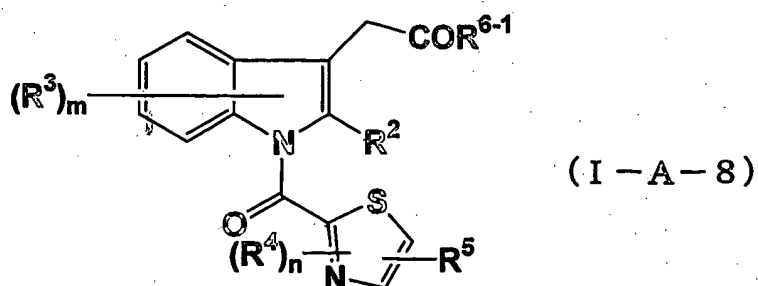
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-6)



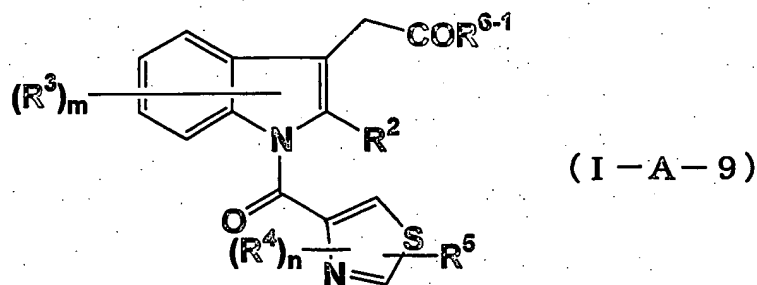
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式 (I-A-7)



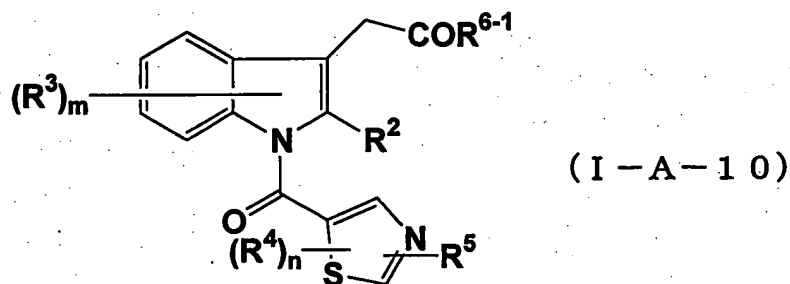
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式 (I-A-8)



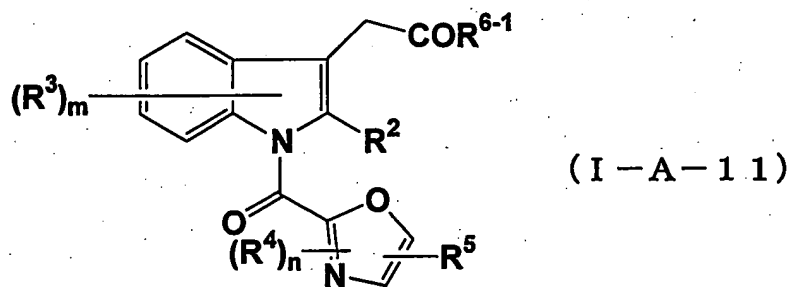
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-9)



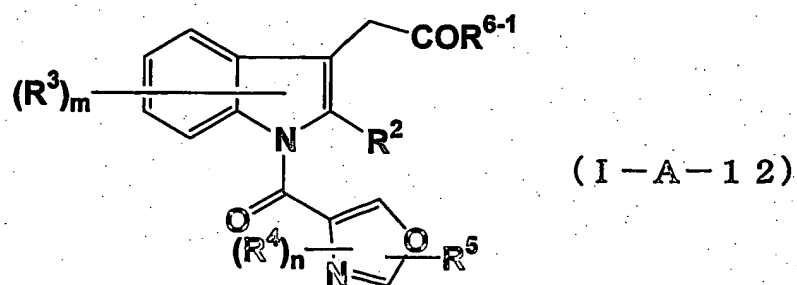
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
5 一般式 (I-A-10)



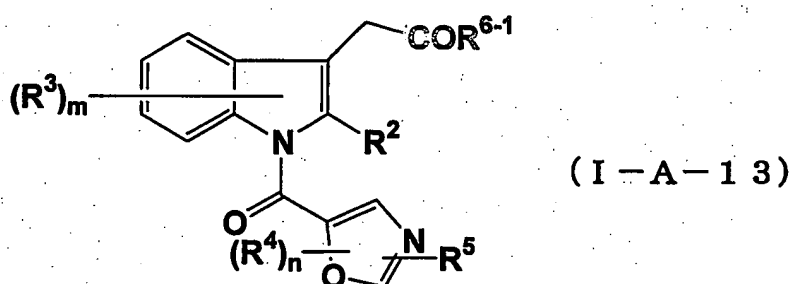
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-11)



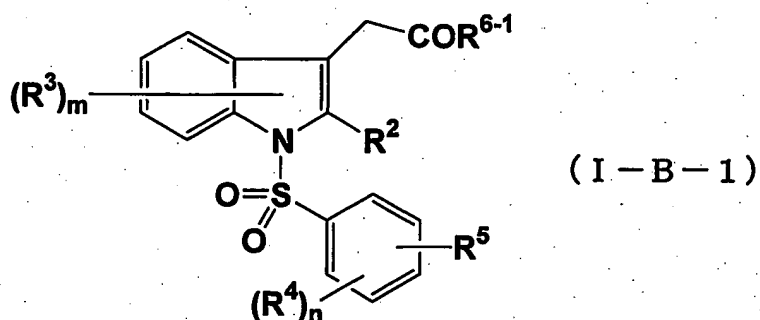
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-12)



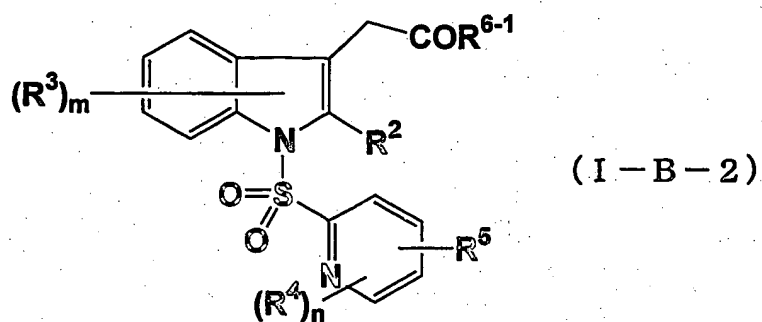
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-13)



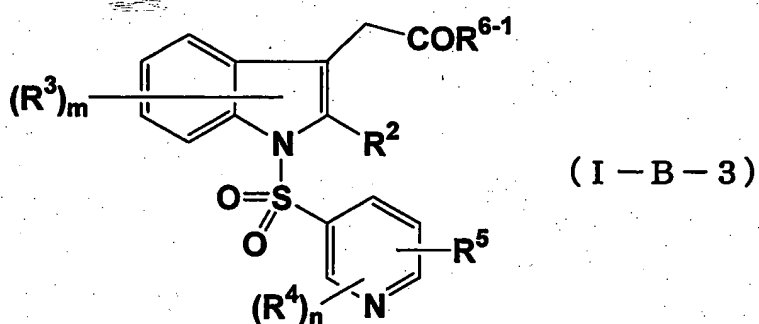
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-1)



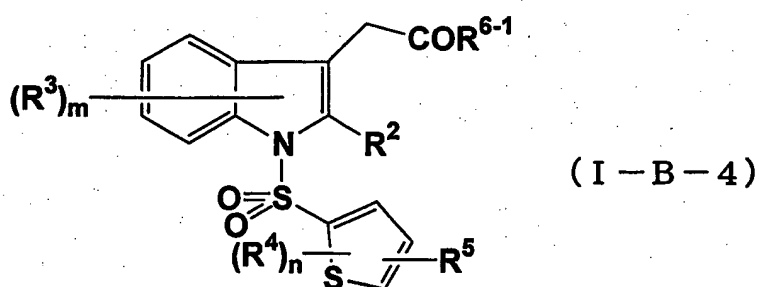
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-2)



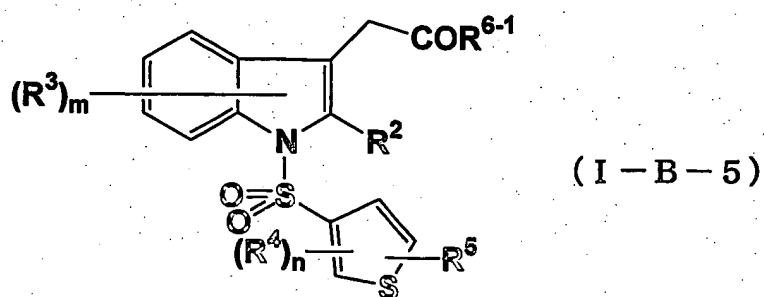
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-3)



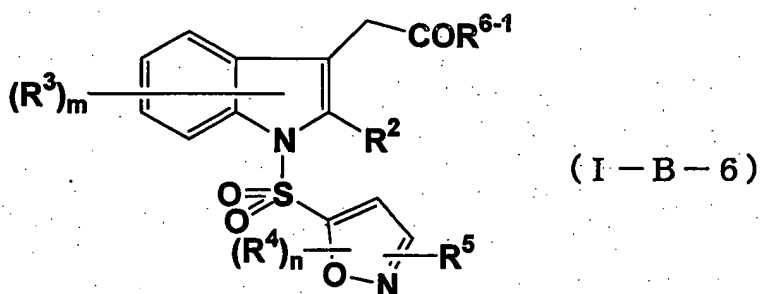
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-4)



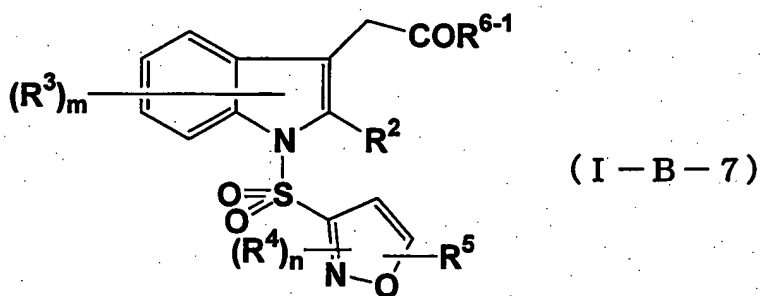
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-5)



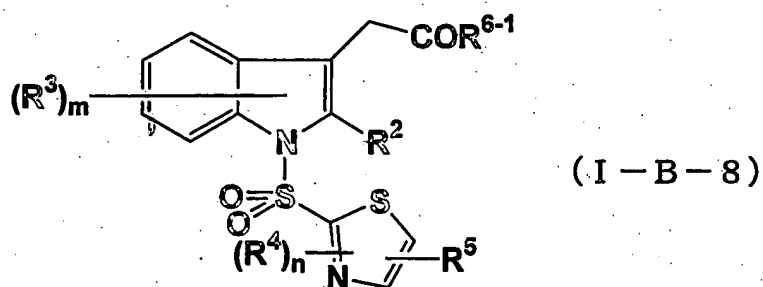
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-6)



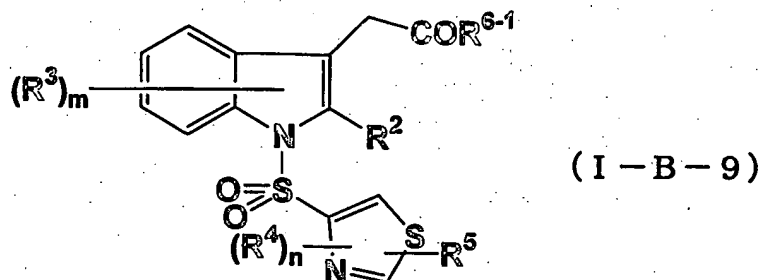
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-7)



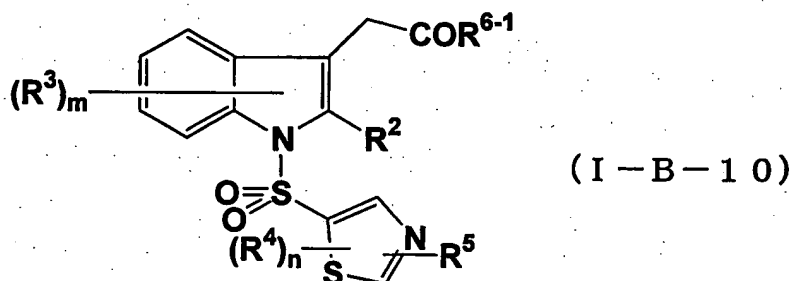
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-8)



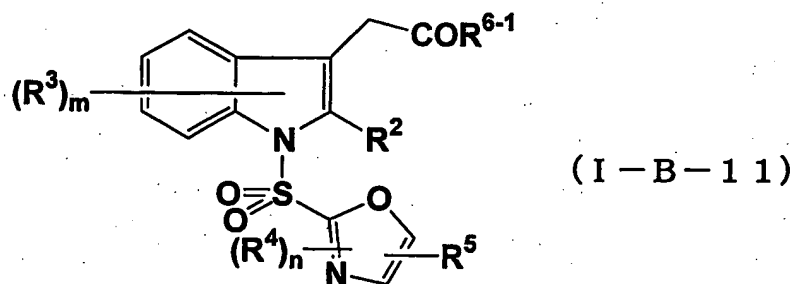
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-9)



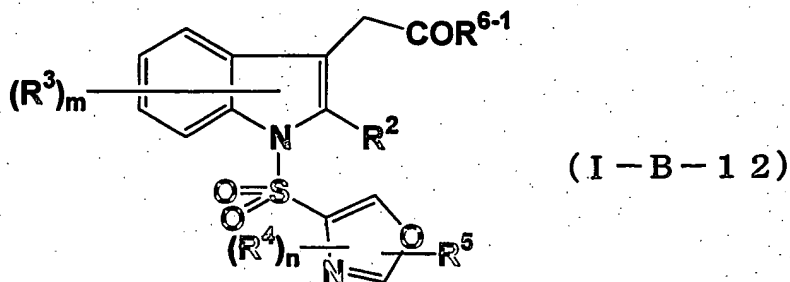
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
5 一般式 (I-B-10)



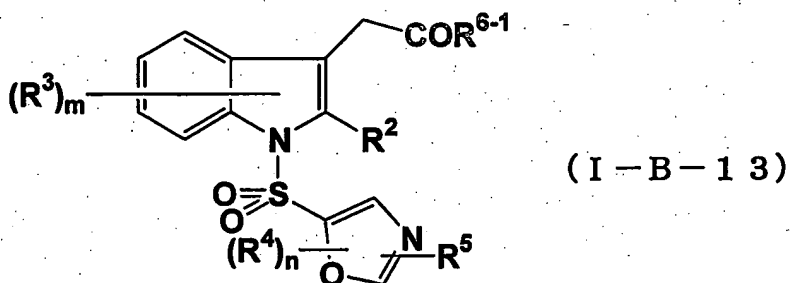
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-11)



10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-12)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-13)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、実施例の化合物、表1～表60で示される化合物、(1- {2- [2- (2-エトキシエトキシ) エトキシ] ベンゾイル} -5-イソプロピル-2-メチル-1H-インドール-3-イル)

- 10 酢酸、{1- [4- (1, 3-ベンゾジオキソール-2-イルメトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル] -6-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル} 酢酸、3- [2-メチル-1- ({2- [(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-イル) メトキシ] -1H-インドール-5-イル} カルボニル) -1H-インドール-4-イル] プロパン酸、
- 15 (2, 5, 6-トリメチル-1- { [2- (ピラジン-2-イルメトキシ) -1H-インドール-5-イル] カルボニル} -1H-インドール-3-イル) 酢酸、{4-フルオロ-2-メチル-1- [(5- {2- [2- (プロピルスルファニル) エトキシ] エトキシ} -1, 3, 4-チアジアゾール-

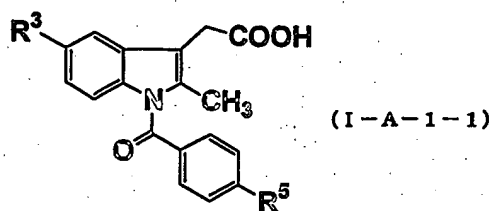
- 2-イル) カルボニル] - 1H-インドール-6-イル} 酢酸、[1-({3, 5-ジメチル-4-[3-(1, 3-チアゾール-2-イルスルファニル) プロポキシ] フェニル} スルフィニル) - 2, 7-ジメチル-1H-インドール-5-イル] 酢酸、[1-({2-クロロ-4-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-2-イルメチル) スルファニル] - 5-フルオロフェニル} スルホニル) - 3-メチル-1H-インドール-5-イル] 酢酸、5-フルオロ-2-メチル-1-{{6-(キノリン-3-イルメトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル} カルボニル] - 1H-インドール-3-カルボン酸、[1-({4-[2-(6-クロロピリジン-2-イル) エトキシ] シクロヘキシル} カルボニル) - 2-メチル-1H-インドール-7-イル] 酢酸、[1-({5-[(6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-2-イル) メトキシ] - 1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル} カルボニル) - 4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-6-イル] 酢酸、{1-[6-(1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イルメトキシ) - 2-ナフトイル] - 2-メチル-1H-インドール-5-イル} 酢酸、{1-[(5-{2-[(2-エトキシエチル) (メチル) アミノ] エトキシ} ピペラジン-2-イル) カルボニル] - 5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-イル} 酢酸、{2-メチル-1-[(5-フェニルピラジン-2-イル) カルボニル] - 1H-インドール-6-イル} 酢酸、{5-ブチル-1-[(5-ヒドロキシ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) カルボニル] - 2-メチル-1H-インドール-7-イル} 酢酸、3-[1-({4-[2-(イソキサゾール-3-イルメトキシ) エトキシ] - 1, 3-チアゾール-2-イル} カルボニル) - 6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-4-イル] プロパン酸、{2-エチル-7-メチル-1-[2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-(3-ピラジン-2-イルプロピル) ベンゾイル] - 1H-イン

- ドールー5-イル} 酢酸、(4-クロロ-1-{2, 5-ジフルオロ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル) スルファニル] ベンゾ
イル} -1H-インドール-5-イル) 酢酸、1-[(5-ヒドロキシピリ
ジン-3-イル) カルボニル] -2-メチル-1H-インドール-3-カル
5 ボン酸、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプ
ロドラッグが挙げられる。

本発明の具体的な化合物として好ましくは、実施例の化合物または表1～
表60で示される化合物であり、さらに好ましくは、実施例の化合物である。

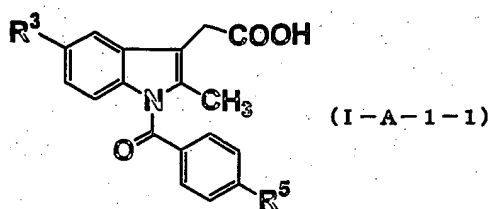
表中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

表 1



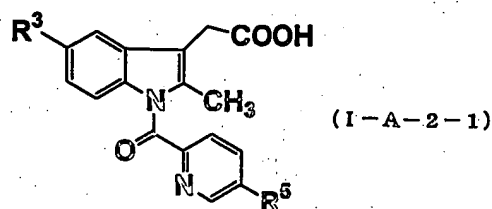
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

表 2



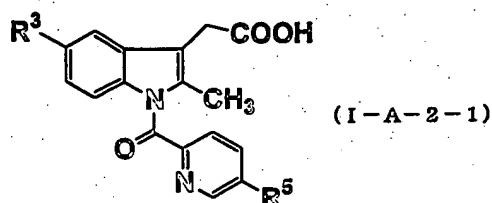
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

表 3



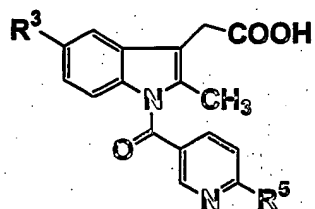
番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 4



番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

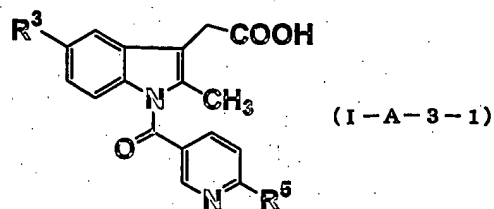
表 5



(I-A-3-1)

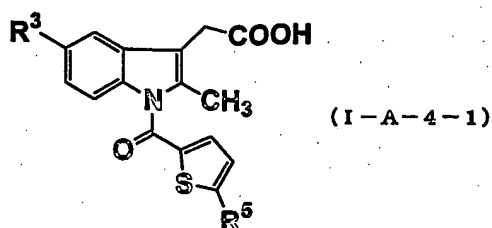
番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

表 6



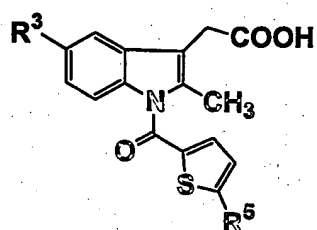
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

表 7



番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

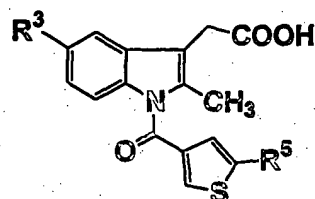
表 8



(I-A-4-1)

番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

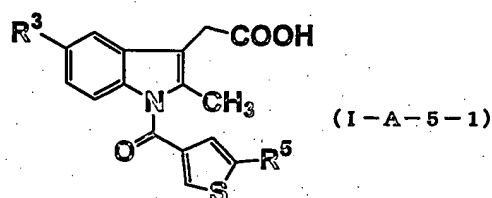
表 9



(I-A-5-1)

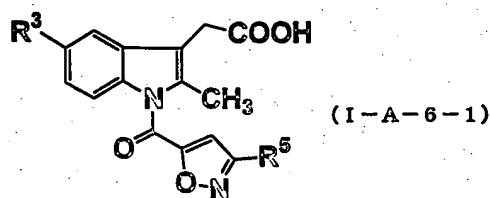
番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 10



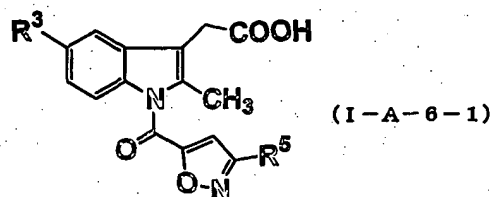
番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 11



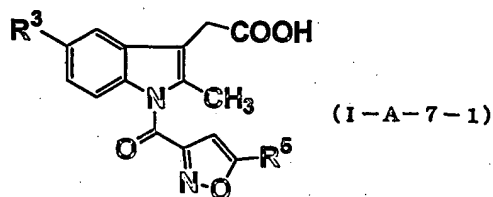
番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

表 12



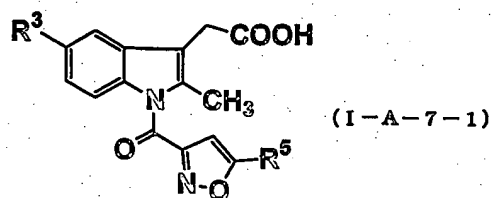
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		61 H		101 H	
2 F		62 F		102 F	
3 Cl		63 Cl		103 Cl	
4 CH₃		64 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		65 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		66 H		106 H	
7 F		67 F		107 F	
8 Cl		68 Cl		108 Cl	
9 CH₃		69 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		70 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

表 13



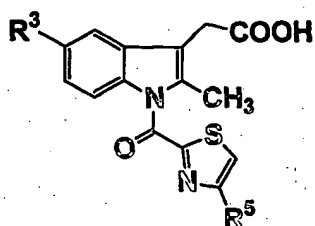
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

表 14



番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

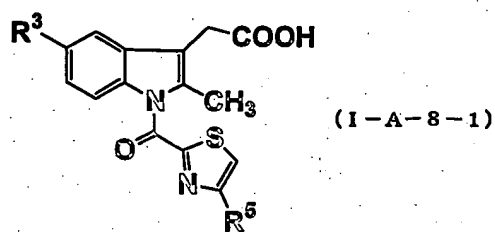
表 15



(I-A-8-1)

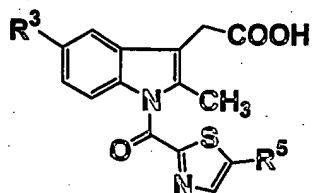
番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H		61 H		101 H	
2 F		62 F		102 F	
3 Cl		63 Cl		103 Cl	
4 CH ₃		64 CH ₃		104 CH ₃	
5 CH ₃ O		65 CH ₃ O		105 CH ₃ O	
6 H		66 H		106 H	
7 F		67 F		107 F	
8 Cl		68 Cl		108 Cl	
9 CH ₃		69 CH ₃		109 CH ₃	
10 CH ₃ O		70 CH ₃ O		110 CH ₃ O	
11 H		71 H		111 H	
12 F		72 F		112 F	
13 Cl		73 Cl		113 Cl	
14 CH ₃		74 CH ₃		114 CH ₃	
15 CH ₃ O		75 CH ₃ O		115 CH ₃ O	
16 H		76 H		116 H	
17 F		77 F		117 F	
18 Cl		78 Cl		118 Cl	
19 CH ₃		79 CH ₃		119 CH ₃	
20 CH ₃ O		80 CH ₃ O		120 CH ₃ O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH ₃		74 CH ₃		124 CH ₃	
25 CH ₃ O		75 CH ₃ O		125 CH ₃ O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH ₃		79 CH ₃		129 CH ₃	
30 CH ₃ O		80 CH ₃ O		130 CH ₃ O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH ₃		84 CH ₃		134 CH ₃	
35 CH ₃ O		85 CH ₃ O		135 CH ₃ O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH ₃		89 CH ₃		139 CH ₃	
40 CH ₃ O		90 CH ₃ O		140 CH ₃ O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH ₃		94 CH ₃		144 CH ₃	
45 CH ₃ O		95 CH ₃ O		145 CH ₃ O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH ₃		99 CH ₃		149 CH ₃	
50 CH ₃ O		100 CH ₃ O		150 CH ₃ O	

表 16



番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		61 H		101 H	
2 F		62 F		102 F	
3 Cl		63 Cl		103 Cl	
4 CH₃		64 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		65 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		66 H		106 H	
7 F		67 F		107 F	
8 Cl		68 Cl		108 Cl	
9 CH₃		69 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		70 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

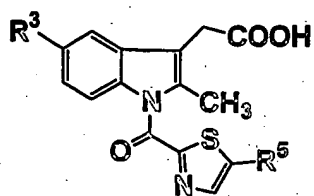
表 17



(I-A-8-2)

番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

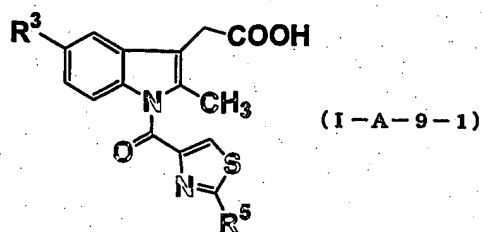
表 18



(I-A-3-2)

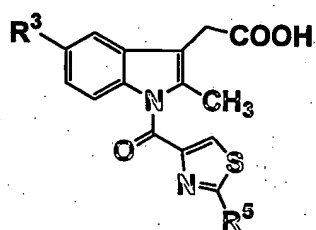
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

表 19



番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH ₃		54 CH ₃		104 CH ₃	
5 CH ₃ O		55 CH ₃ O		105 CH ₃ O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH ₃		59 CH ₃		109 CH ₃	
10 CH ₃ O		60 CH ₃ O		110 CH ₃ O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH ₃		64 CH ₃		114 CH ₃	
15 CH ₃ O		65 CH ₃ O		115 CH ₃ O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH ₃		69 CH ₃		119 CH ₃	
20 CH ₃ O		70 CH ₃ O		120 CH ₃ O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH ₃		74 CH ₃		124 CH ₃	
25 CH ₃ O		75 CH ₃ O		125 CH ₃ O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH ₃		79 CH ₃		129 CH ₃	
30 CH ₃ O		80 CH ₃ O		130 CH ₃ O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH ₃		84 CH ₃		134 CH ₃	
35 CH ₃ O		85 CH ₃ O		135 CH ₃ O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH ₃		89 CH ₃		139 CH ₃	
40 CH ₃ O		90 CH ₃ O		140 CH ₃ O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH ₃		94 CH ₃		144 CH ₃	
45 CH ₃ O		95 CH ₃ O		145 CH ₃ O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH ₃		99 CH ₃		149 CH ₃	
50 CH ₃ O		100 CH ₃ O		150 CH ₃ O	

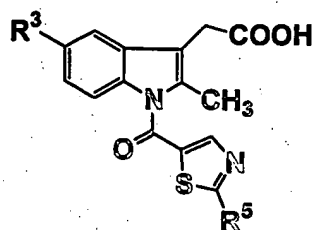
表 20



(I-A-9-1)

番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

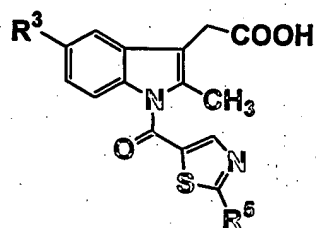
表 21



(I-A-10-1)

番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

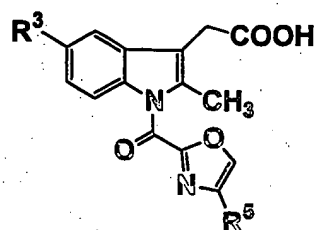
表 2 2



(I-A-10-1)

番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

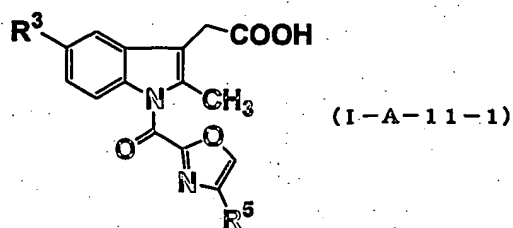
表 2 3



(I-A-11-1)

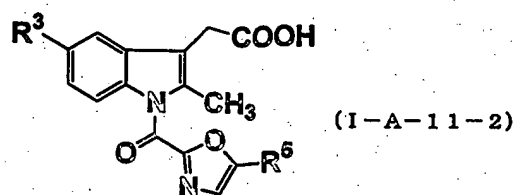
番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

表 2.4



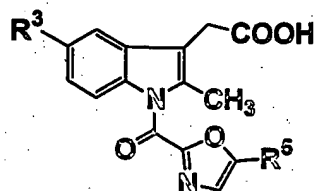
番号 R ³	-R ⁶	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH ₃		54 CH ₃		104 CH ₃	
5 CH ₃ O		55 CH ₃ O		105 CH ₃ O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH ₃		59 CH ₃		109 CH ₃	
10 CH ₃ O		60 CH ₃ O		110 CH ₃ O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH ₃		64 CH ₃		114 CH ₃	
15 CH ₃ O		65 CH ₃ O		115 CH ₃ O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH ₃		69 CH ₃		119 CH ₃	
20 CH ₃ O		70 CH ₃ O		120 CH ₃ O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH ₃		74 CH ₃		124 CH ₃	
25 CH ₃ O		75 CH ₃ O		125 CH ₃ O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH ₃		79 CH ₃		129 CH ₃	
30 CH ₃ O		80 CH ₃ O		130 CH ₃ O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH ₃		84 CH ₃		134 CH ₃	
35 CH ₃ O		85 CH ₃ O		135 CH ₃ O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH ₃		89 CH ₃		139 CH ₃	
40 CH ₃ O		90 CH ₃ O		140 CH ₃ O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH ₃		94 CH ₃		144 CH ₃	
45 CH ₃ O		95 CH ₃ O		145 CH ₃ O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH ₃		99 CH ₃		149 CH ₃	
50 CH ₃ O		100 CH ₃ O		150 CH ₃ O	

表 25



番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

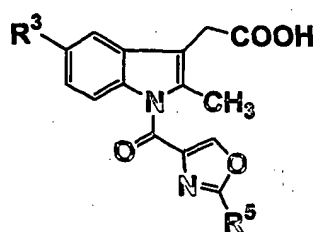
表 2.6



(I-A-11-2)

番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

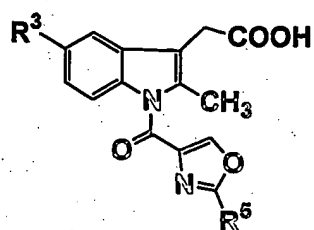
表 27



(I-A-12-1)

番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

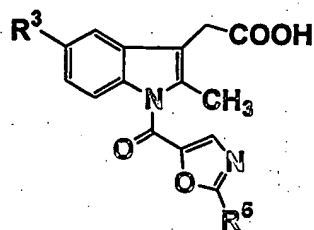
表 2.8



(I-A-12-1)

番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

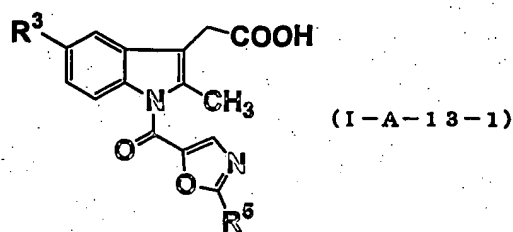
表 29



(I-A-13-1)

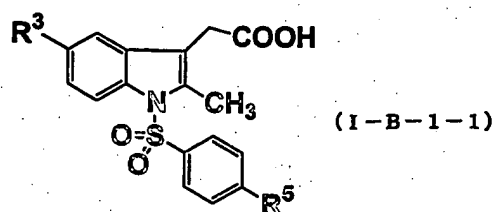
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

表 30



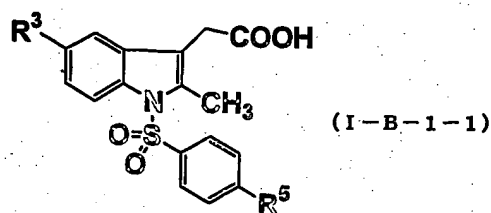
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

表 31



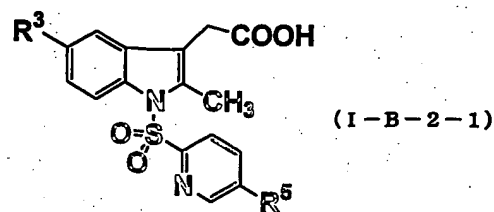
番号 R³	-R⁶	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

表 3 2



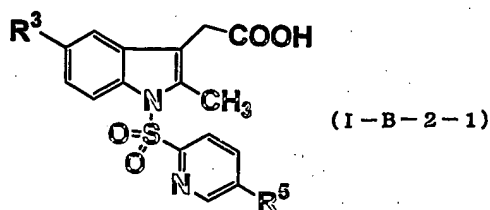
番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 3 3



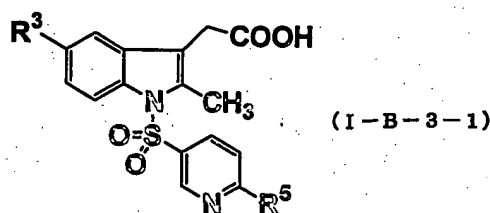
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁶	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

表 3 4



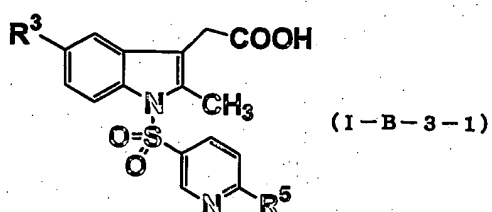
番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 3 5



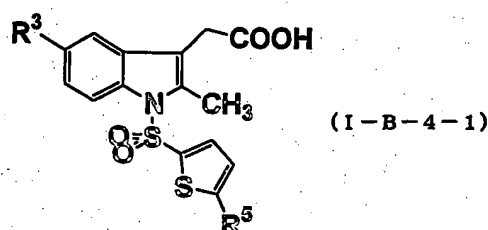
番号 R ³	-R ⁶	番号 R ³	-R ⁶	番号 R ³	-R ⁶
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 3.6



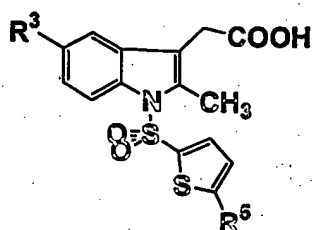
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

表 37



番号	R³	-R⁶	番号	R³	-R⁶	番号	R³	-R⁶
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH₃		54	CH₃		104	CH₃	
5	CH₃O		55	CH₃O		105	CH₃O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH₃		59	CH₃		109	CH₃	
10	CH₃O		60	CH₃O		110	CH₃O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH₃		64	CH₃		114	CH₃	
15	CH₃O		65	CH₃O		115	CH₃O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH₃		69	CH₃		119	CH₃	
20	CH₃O		70	CH₃O		120	CH₃O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH₃		74	CH₃		124	CH₃	
25	CH₃O		75	CH₃O		125	CH₃O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH₃		79	CH₃		129	CH₃	
30	CH₃O		80	CH₃O		130	CH₃O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH₃		84	CH₃		134	CH₃	
35	CH₃O		85	CH₃O		135	CH₃O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH₃		89	CH₃		139	CH₃	
40	CH₃O		90	CH₃O		140	CH₃O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH₃		94	CH₃		144	CH₃	
45	CH₃O		95	CH₃O		145	CH₃O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH₃		99	CH₃		149	CH₃	
50	CH₃O		100	CH₃O		150	CH₃O	

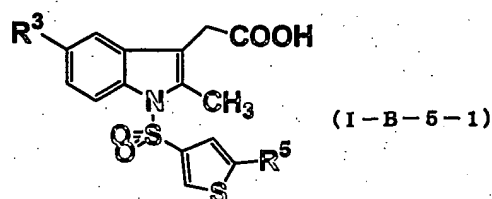
表 38



(I-B-4-1)

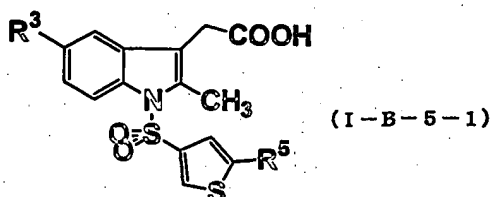
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

表 39



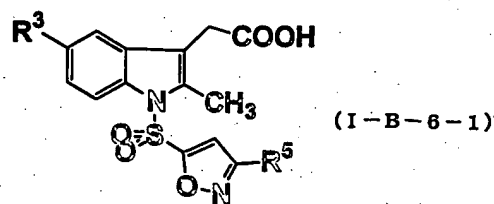
番号 R ³	-R ⁶	番号 R ³	-R ⁶	番号 R ³	-R ⁶
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 40



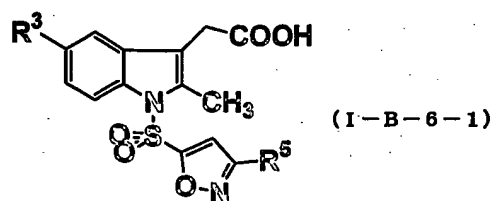
番号 R ³	-R ⁶	番号 R ³	-R ⁶	番号 R ³	-R ⁶
1 H 2 F 3 CH ₃ 4 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 4 1



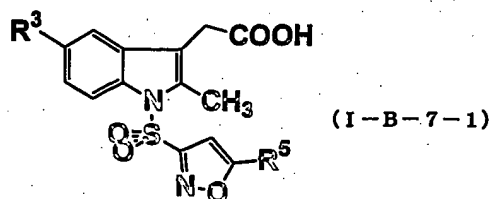
番号 R ³	-R ⁶	番号 R ³	-R ⁶	番号 R ³	-R ⁶
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 4 2



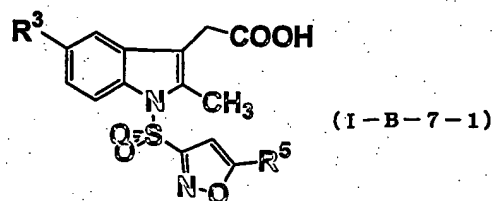
番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 4 3



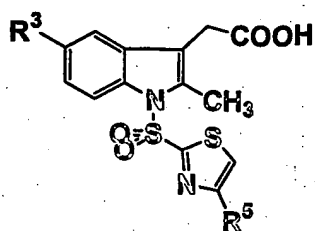
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁶
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

表 4 4



番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

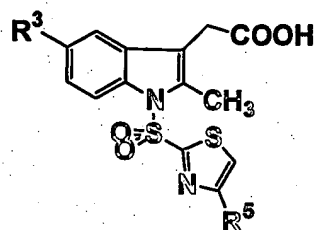
表 45



(I-B-8-1)

番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

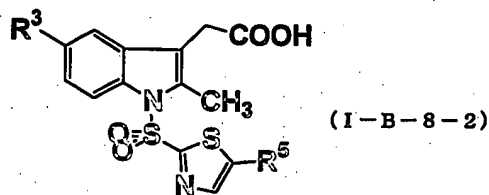
表 4 6



(I-B-3-1)

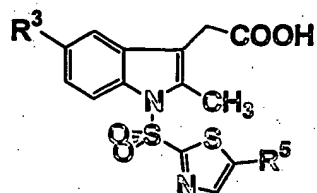
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

表 4 7



番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

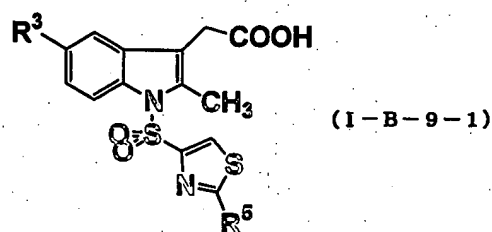
表 48



(I-B-8-2)

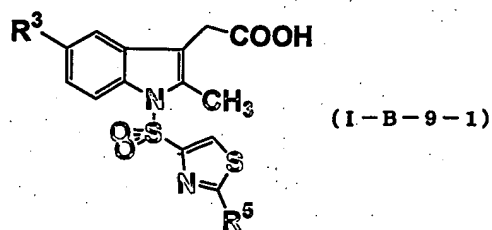
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

表 49



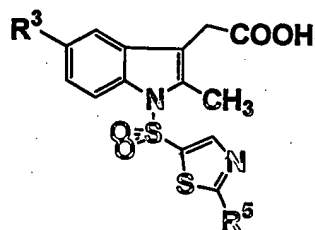
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

表 50



番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH ₃		54 CH ₃		104 CH ₃	
5 CH ₃ O		55 CH ₃ O		105 CH ₃ O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH ₃		59 CH ₃		109 CH ₃	
10 CH ₃ O		60 CH ₃ O		110 CH ₃ O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH ₃		64 CH ₃		114 CH ₃	
15 CH ₃ O		65 CH ₃ O		115 CH ₃ O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH ₃		69 CH ₃		119 CH ₃	
20 CH ₃ O		70 CH ₃ O		120 CH ₃ O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH ₃		74 CH ₃		124 CH ₃	
25 CH ₃ O		75 CH ₃ O		125 CH ₃ O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH ₃		79 CH ₃		129 CH ₃	
30 CH ₃ O		80 CH ₃ O		130 CH ₃ O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH ₃		84 CH ₃		134 CH ₃	
35 CH ₃ O		85 CH ₃ O		135 CH ₃ O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH ₃		89 CH ₃		139 CH ₃	
40 CH ₃ O		90 CH ₃ O		140 CH ₃ O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH ₃		94 CH ₃		144 CH ₃	
45 CH ₃ O		95 CH ₃ O		145 CH ₃ O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH ₃		99 CH ₃		149 CH ₃	
50 CH ₃ O		100 CH ₃ O		150 CH ₃ O	

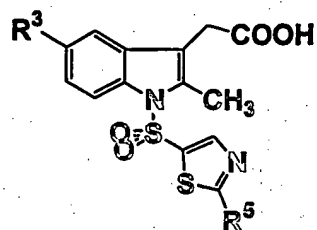
表 51



(I-B-10-1)

番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

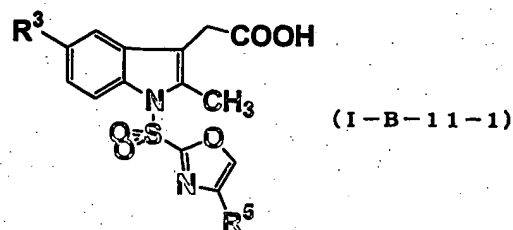
表 5 2



(I-B-10-1)

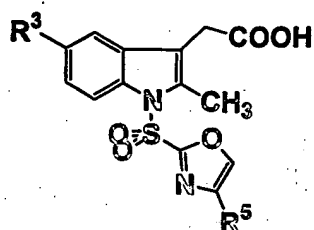
番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 5 3



番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

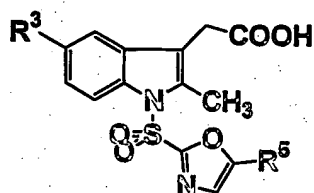
表 5 4



(I-B-11-1)

番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

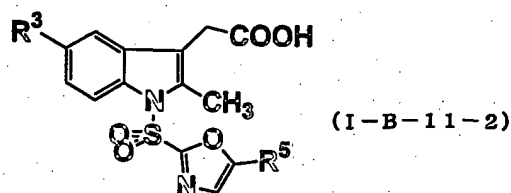
表 55



(I-B-11-2)

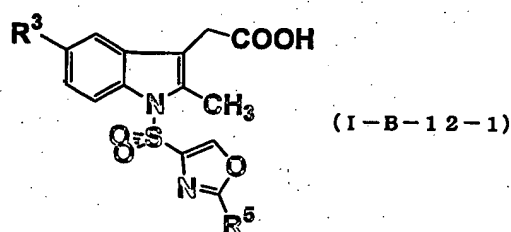
番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 5 6



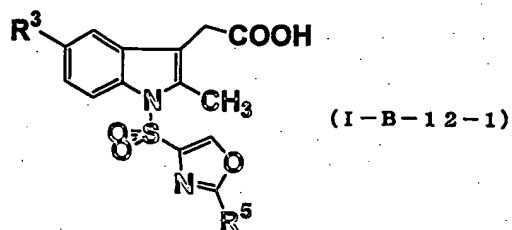
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

表 5 7



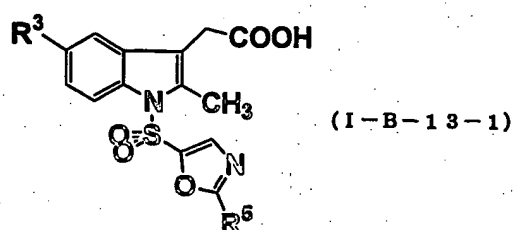
番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

表 5 8



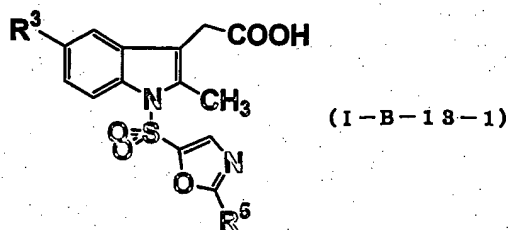
番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

表 59



番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

表 6.0



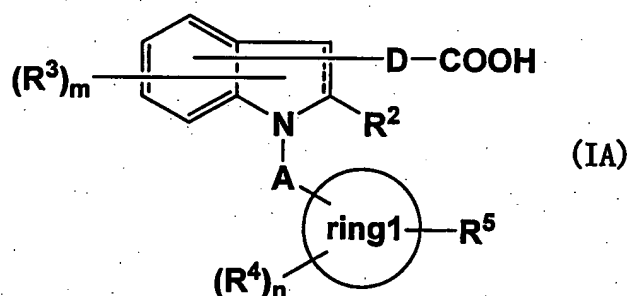
番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

本発明の化合物は、C R T H 2 受容体および／またはD P 受容体に対して特異的に結合し、プロスタノイド受容体に対して選択性を有し、とりわけP G D₂受容体以外のプロスタグランジン受容体に対して結合が弱く、選択性に優れている。また本発明化合物は溶解性、吸収性などに優れている。これらは医薬品として開発するにあたり要求される重要な物理的、化学的、薬理学的性質であり、本発明化合物は大変優れた医薬品となる条件を持ち合わせている [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed), Merck & Co.出版]。

[本発明化合物の製造方法]

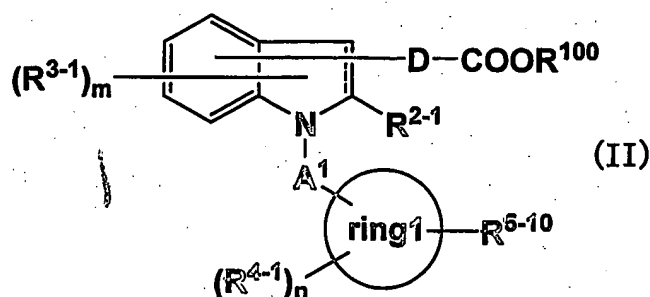
一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下に示す方法または実施例に示す方法に従って製造することができる。

a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、R¹が-COR⁶基を表わし、かつR⁶が水酸基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (II)



(式中、 R^{100} はカルボキシル基の保護基を表わし、 R^{2-1} 、 R^{3-1} 、 R^{4-1} 、 R^{5-1} および A^1 は R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびAと同じ意味を表わすが、 R^{2-1} 、 R^{3-1} 、 R^{4-1} 、 R^{5-1} および A^1 によって表わされる基に含まれる水酸基、またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

カルボキシル基、水酸基、またはアミノ基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- 10 (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- 15 (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。
- 20

- (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素/酢酸等）中、2, 2, 2
- 25

ートリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0～100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、
5 アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）の存
10 在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

15 (5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および/または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-
20 エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニ

ルホスフィンパラジウム (0)、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、酢酸パラジウム (II)、塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 等) を用いて、0 ~ 40 °C の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、~~t~~-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基、~~p~~-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、~~t~~-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、~~t~~-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、~~p~~-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

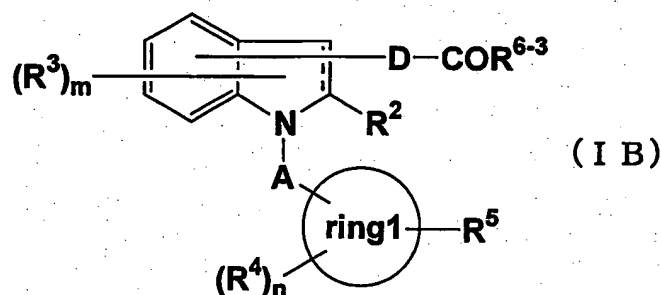
アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、~~t~~-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、~~p~~-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

カルボキシル基、水酸基、またはアミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、

T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

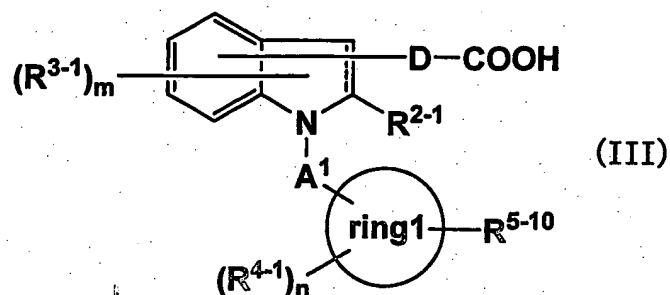
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

- 5 b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が $-COR^{6-3}$ 基を表わし、かつ R^6 がC 1～6アルコキシ基、フェニル基で置換されたC 1～6アルコキシ基、またはC 2～6アルケニルオキシ基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB)

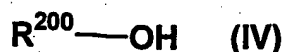


- 10 (式中、 R^{6-3} はC 1～6アルコキシ基、フェニル基で置換されたC 1～6アルコキシ基、またはC 2～6アルケニルオキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IB) で示される化合物は、一般式 (III)



15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、
一般式 (IV)



(式中、 R^{200} はC 1～6アルキル基、フェニル基で置換されたC 1～6アルキル基、またはC 2～6アルケニル基を表わす。)で示される化合物をエステル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

エステル化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

10 これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と -20°C ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、15 トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アルコールと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと $0\sim40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハ25 ライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、

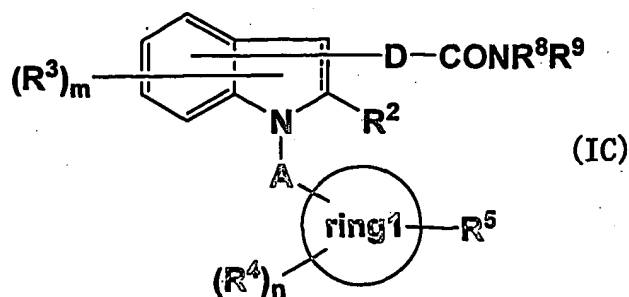
または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アルコールと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

- 5 (3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DC
10 C）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で
15 反応させることにより行なわれる。

これら（1）、（2）および（3）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

- c) 一般式（I）で示される化合物のうち、 R^1 が $-COR^6$ 基を表わし、かつ
20 R^6 が $-NR^8R^9$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式（IC）



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は以

下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IC) で示される化合物は、一般式 (III) で示される化合物と、一般式 (V)



- 5 (式中、 R^{8-1} および R^{9-1} は R^8 および R^9 と同じ意味を表わすが、 R^{8-1} および R^{9-1} によって表わされる基に含まれる水酸基、またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
- 10 アミド化反応は公知であり、例えば、
- (1) 酸ハライドを用いる方法、
 - (2) 混合酸無水物を用いる方法、
 - (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。
- これらの方法を具体的に説明すると、
- 15 (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、アミンと有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等) 中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等) 中、相間移動触媒 (テトラブ
- 20 チルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、
- 25

トリ n -オクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等の存在下または非存在下、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

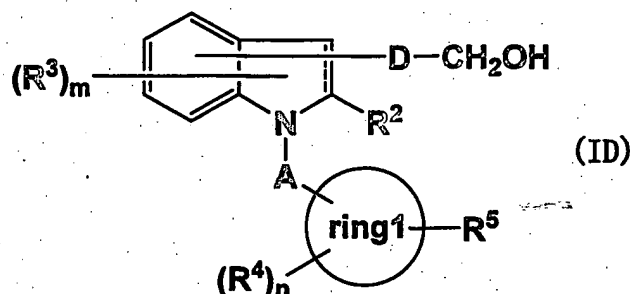
(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら（1）、（2）および（3）の反応は、いずれも不活性ガス（アル

ゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

d) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が $-\text{CH}_2\text{OR}^7$ 基を表わし、かつ R^7 が水素原子を表わす化合物、すなわち、一般式 (ID)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。

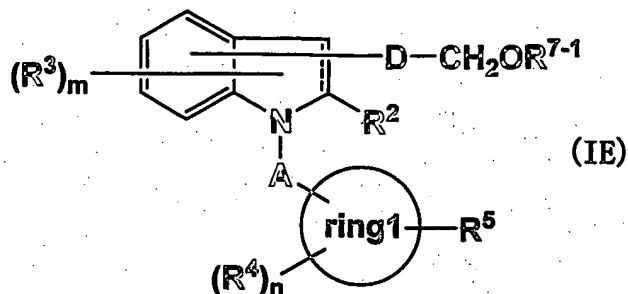
一般式 (ID) で示される化合物は、一般式 (III) で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造
10 することができる。

還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン等) 中、
ボラン錯体 (ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメチルスルフィ
ド錯体等) を用いて、 $0 \sim 80^\circ\text{C}$ で行なわれるか、カルボン酸を不活性有機
溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラ
ン等) 中または無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメ
チルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、酸誘導体 (クロロギ
酸エチル、クロロギ酸イソブチル等) と、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させ、得られた
混合酸無水物を不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエ
ーテル、テトラヒドロフラン等) 中、還元剤 (水素化ホウ素ナトリウム等)
15 20 を用いて、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

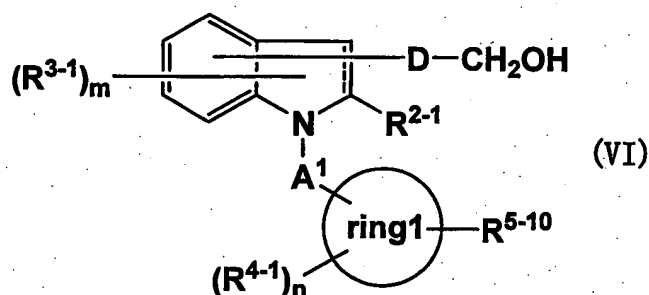
e) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が $-\text{CH}_2\text{OR}^7$ 基を表わし、

かつ R^7 が C 2 ～ 6 アシル基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IE)

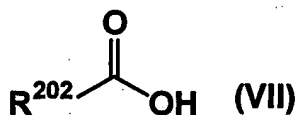


(式中、 R^{7-1} は C 2 ～ 6 アシル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IE) で示される化合物は、一般式 (VI)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (VII)



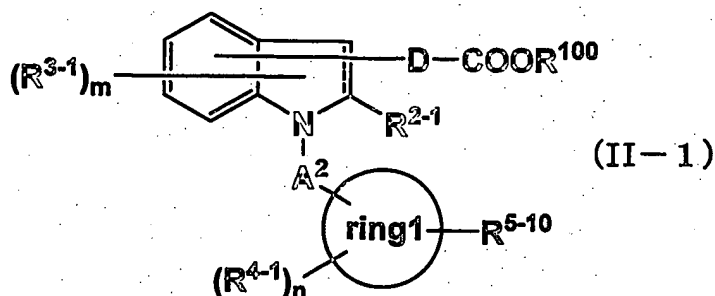
(式中、 R^{202} は C 1 ～ 5 アルキル基を表わす。) で示される化合物をエステル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

エステル化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行う

ことができる。

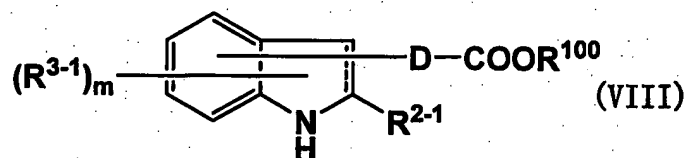
一般式 (II) で示される化合物のうち、A がカルボニル基、または $-SO_2$

一基を表わす化合物、すなわち、一般式 (II-1)

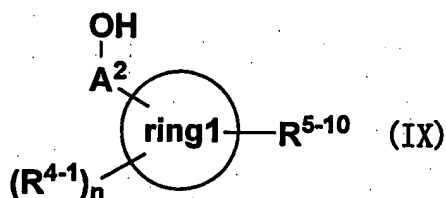


(式中、Aはカルボニル基、または $-SO_2-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (II-1) で示される化合物は、一般式 (VIII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (IX)

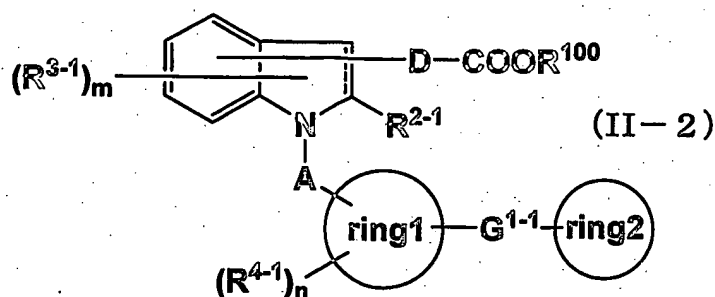


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

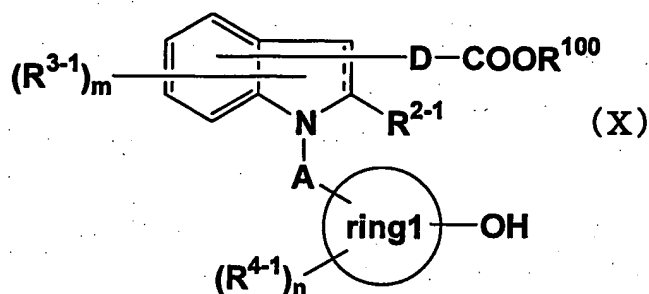
アミド化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

また、一般式 (II) で示される化合物のうち、 R^5 が $-G-$ ring2 を表

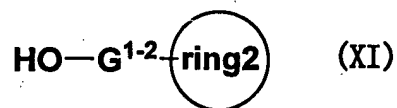
わし、かつGが—O— (C 1～5アルキレン) —基を表わす化合物、すなわち、一般式 (II-2)



(式中、G¹⁻¹は—O— (C 1～5アルキレン) —基を表わし、その他の記号
5 は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (X)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、
一般式 (XI)



- 10 (式中、G¹⁻²はC 1～5アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエーテル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することもできる。

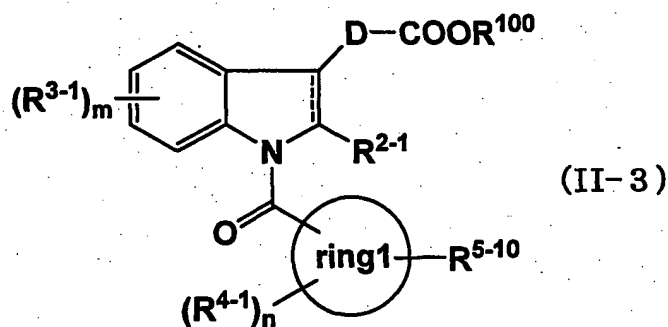
このエーテル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トル
15 エン等) 中、アゾ化合物 (アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン、

1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) 等) およびホスフィン化合物 (トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等) の存在下、相当するアルコール化合物と 0~60℃で反応させることにより行なわれる。

5 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式 (II)、(IV)、(V) (VII)、(VIII)、(IX)、(X) および (XI) で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

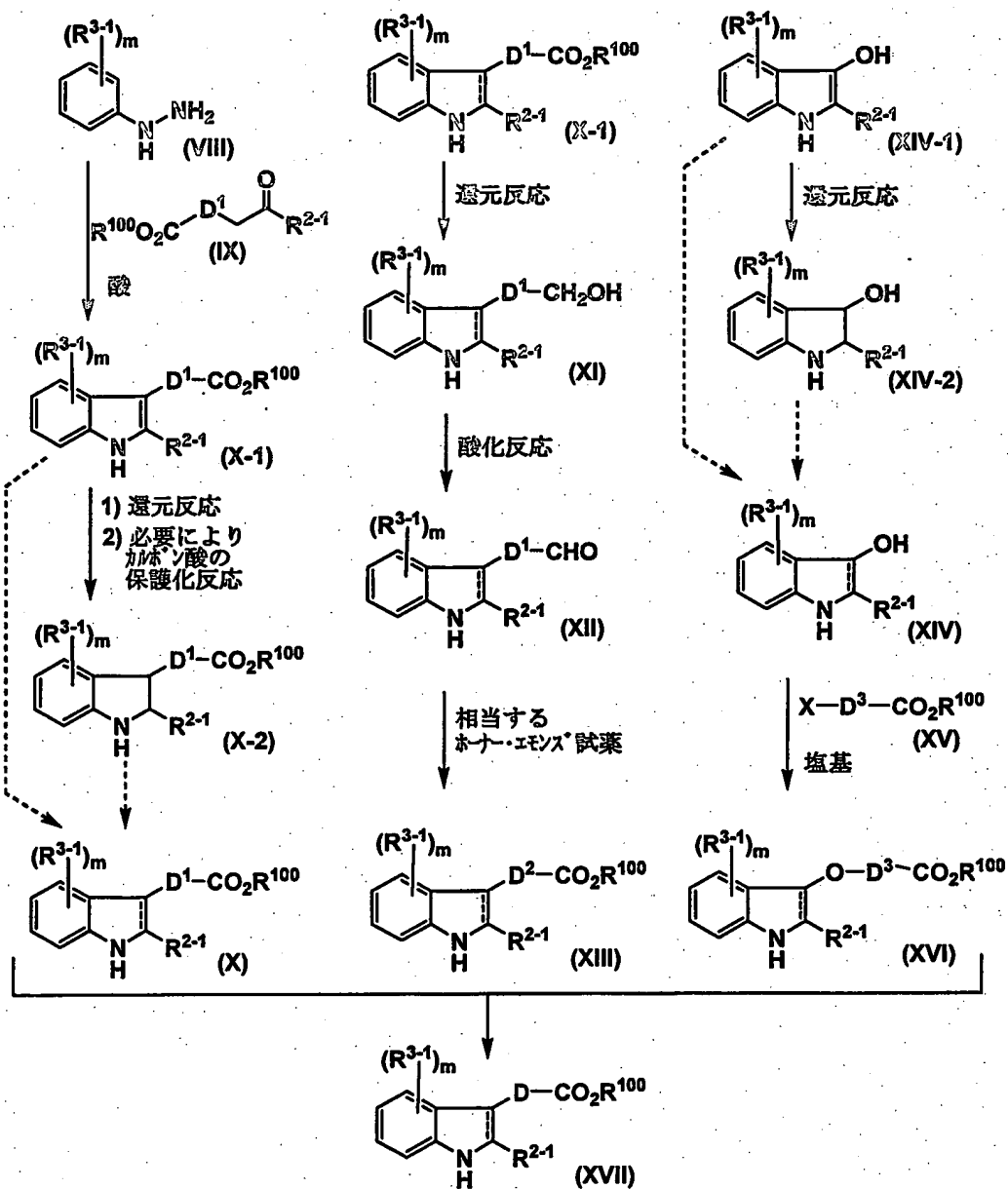
例えば、一般式 (II) で示される化合物のうち、 $-D-COOR^{100}$ 基がインドール環の 3 位に置換し、 R^{3-1} がインドール環の 4~7 位に置換し、かつ A がカルボニル基である化合物、すなわち、一般式 (II-3)



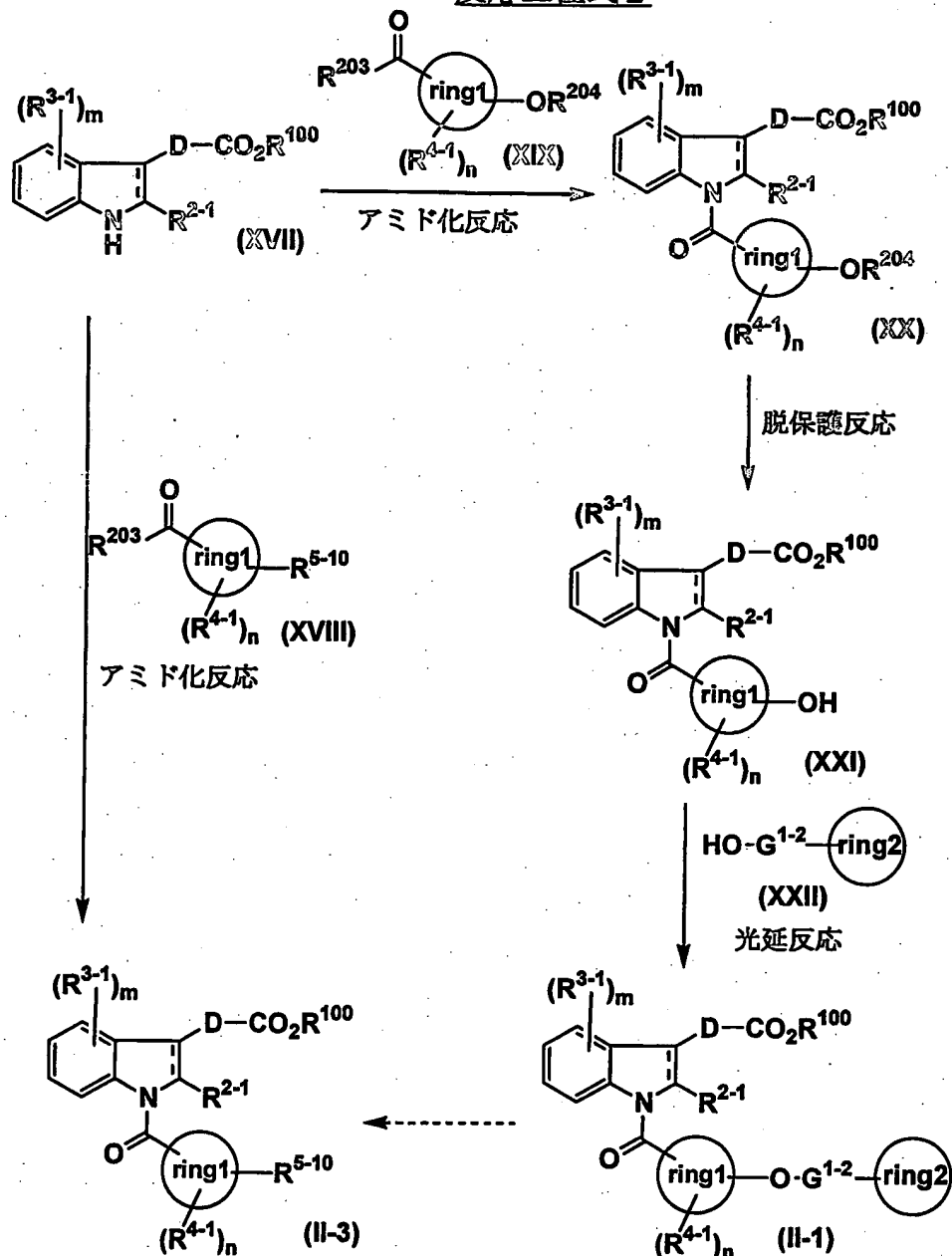
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の反応工程式 1 および 2 で示される方法により製造することができる。

15 反応工程式中、 D^1 は単結合、または C 1~6 アルキレン基を表わし、 D^2 は C 2~6 アルケニレン基を表わし、 D^3 は C 1~6 アルキレン基を表わし、 R^{203} はハロゲン原子、または水酸基を表わし、 R^{204} は水酸基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

反応工程式 1



反応工程式 2



反応工程式 1 および 2 中、出発原料として用いる一般式 (VIII)、(IX)、(XIV-1)、(XV)、(XVIII)、(XIX) および (XXII) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

- 5 例えば、(XIV-1) で示される化合物は、Tetrahedron., 30, 1445-1455 (1974) 記載の方法に準じて製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常

- 圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[本発明化合物の薬理活性]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、ヒト CRTH2 受容体に強く結合し、拮抗する。このことは、以下に示す受容体結合実験および受容体拮抗活性測定実験により確認された。
- 10 測定方法は WO01/14882 号、特開 2002-98702 などに一般的な記載がある。本発明者らは、簡便で精度良くヒト CRTH2 受容体に対する本発明化合物等の作用を測定するため種々の改良を加えた方法を用いて行なった。具体的に以下の実験例で示す。いずれもヒト CRTH2 受容体遺伝子を安定的に発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞（以下、CRTH2-CHOと略記する。）を用いた。

実験例 1：ヒト CRTH2 受容体に対する [^3H] -PGD₂ 結合アッセイ

- 培養した CRTH2-CHO をトリプシン処理して集めた後、 3×10^5 cells/mL となるよう培地（10%ウシ胎児血清（FCS）、 $100 \mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシン（Gibco BRL）および 100U/mL ペニシリン（Gibco BRL）を含む Ham's F-12（Gibco BRL））に懸濁した。この細胞を 96 ウェル培養プレート（Packard）に 1 ウェル当たり $100 \mu\text{L}$ ずつ播種し、5% CO₂ 存在下、37℃にて 2 日間培養した。各ウェル内の培地を除去し、 $150 \mu\text{L}$ の 10mmol/L HEPES を含む Hank's balanced salt solution（HBSS、Gibco BRL）（HEPES/HBSS、pH7.4）を添加した（細胞洗浄）。 10mmol/L HEPES/HBSS による細胞洗浄操作を計 2 回行なった。 $80 \mu\text{L}$ の 10mmol/L HEPES/HBSS

を各ウェルに加えた後、媒体（１％ジメチルスルホキシド（DMSO）を含む
 １０mmol/L HEPES/HBSS）または媒体に溶解した本発明化合物を１０μL添加した。媒体または本発明化合物の代わりに非標識のPGD₂（終濃度：１０μmol/L）を添加した群を非特異的結合群とした。反
 5 応は、３０nM [³H]－PGD₂（Amersham）を１０μL添加（[³H]－PGD₂の終濃度：３nmol/L）後１分間攪拌することで開始した。室温で６０分間インキュベーション後、反応液を除去して反応を停止させた。各ウェルに１５０μLの０．１％ウシ血清アルブミン（BSA、Sigma）を含む１０mmol/L HEPES/HBSSを添加後、同緩衝液を除去して細胞を
 10 洗浄した。この洗浄操作を計２回行なった。液体シンチレーションカクテル（Microscinti 40、Packard）１３０μLを各ウェルに添加して１５分間攪拌後、９６ウェル用シンチレーションカウンタ（TopCount、Packard）にて放射活性を測定した。[³H]－PGD₂のヒトCRTH2受容体への特異的結合量は、非特異的結合群以外の群の放射活性から非特異的結合群の放射活性を差
 15 し引いて算出した。媒体群および本発明化合物群における[³H]－PGD₂の特異的結合量から本発明化合物による阻害率を算出し、推定されたIC₅₀値（媒体群における特異的結合量を５０％阻害するのに要する本発明化合物の濃度）から下式に従いK_i値（本発明化合物の解離定数）を算出した。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / K_d))$$

20 [L] : [³H]－PGD₂の濃度（３nmol/L）、
 K_d : [³H]－PGD₂の解離定数

なお、[³H]－PGD₂のK_d値は、前記の方法に準じて、種々濃度の[³H]－PGD₂添加時の特異的結合量を算出し、非線形回帰分析より推定した。

上記の測定結果から、本発明化合物は１０μmol/L以下のK_i値で、ヒ
 25 トCRTH2受容体に対して強く結合することがわかった。

実験例2：CRTH2-CHOを用いた細胞内カルシウムアッセイ

培養したCRTH2-CHOをトリプシン処理して集めた後、細胞内カルシウム指示薬を含む緩衝液[10 μ mol/L Fura 2-AM (同仁化学)、0.05% pluronic (登録商標) F-127 (Molecular Probe)、250 μ mol/L スルフィンピラゾン (Sigma)、0.1% BSAおよび10 mmol/L HEPES (同仁化学) を含むCa²⁺、Mg²⁺が存在しないHBSS、pH7.4] に、細胞密度が約3 \times 10⁶ cells/mLとなるように懸濁した。細胞懸濁液を5% CO₂存在下37℃にて1時間インキュベーション後、室温下800 rpmで3分間遠心した。細胞ペレットにアッセイ緩衝液(1% BSA、250 μ mol/L スルフィンピラゾンおよび20 mmol/L HEPESを含むHBSS (ニッスイ)、pH7.4) を添加して懸濁後、再度室温下800 rpmで3分間遠心した(細胞の洗浄)。この細胞洗浄操作をもう一度繰り返した。遠心して得られた細胞ペレットにアッセイ緩衝液を添加して懸濁し、さらにアッセイ緩衝液を加えて希釈し細胞密度を2 \times 10⁶ cells/mLに調整した。

調整した細胞懸濁液の100 μ Lを96ウェル培養プレート(コースター3614、Corning)の各ウェルに分注した。96ウェル培養プレートを蛍光分光光度計(FDSS-6000、浜松ホトニクス)にセットし、励起波長340および380 nmで510 nmでの蛍光強度を測定した。励起波長340および380 nmにおける510 nmでの蛍光強度比(340/380 nm)を細胞内Ca濃度の指標とした。蛍光強度測定開始30秒後、媒体(アッセイ緩衝液で希釈した5% DMSO)または本発明化合物を25 μ L添加した。5分後、60 nmol/L PGD₂ (DMSOで溶解・希釈した6 μ mol/L PGD₂をアッセイ緩衝液で希釈して60 nmol/Lに調製)を25 μ L添加し(PGD₂の終濃度: 10 nmol/L)、さらに蛍光強度を90秒間測定した。対照群(媒体添加群)のPGD₂による蛍光強度比の上昇に対する本発明化合物群のそれより本発明化合物のヒトCRTH2受容体

に対する拮抗作用を IC_{50} 値を指標に評価した。

上記の測定結果から、本発明化合物は $10 \mu\text{mol/L}$ 以下の IC_{50} 値で、ヒト CRTH2 受容体に対して強く拮抗することがわかった。

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、ヒト DP 受容体にも強く結合し、
- 5 拮抗する。このことは、以下に示す受容体結合実験および受容体拮抗活性測定実験により確認された。

- 測定方法は WO96/23066 号に一般的な記載がある。本発明者らは、簡便で精度良くヒト DP 受容体に対する本発明化合物等の作用を測定するため種々の改良を加えた方法を用いて行なった。具体的には、以下に実施例で示すが、
- 10 いずれもヒト DP 受容体遺伝子を安定的に発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞（以下、DP-CHO と称す。）を用いた。

実験例 3：ヒト DP 受容体に対する $[^3\text{H}]$ -PGD₂ 結合アッセイ

DP-CHO 細胞を培養し、一般的な方法したがって膜画分を調製した。

- ポリエチレン製チューブに調製した膜画分 $50 \mu\text{L}$ （膜蛋白質量：30—
- 15 $200 \mu\text{g}$ ）、アッセイ緩衝液（ 1mmol/L EDTA、 5mmol/L Mg^{2+} および 10mmol/L Mn^{2+} を含む 25mmol/L HEPES-NaOH、pH7.4） $100 \mu\text{L}$ 、媒体（DMSO）または本発明化合物 $1 \mu\text{L}$ （DMSO の終濃度：0.5%）および 10nmol/L $[^3\text{H}]$ -PGD₂ を $50 \mu\text{L}$ （終濃度：2.5 nmol/L）を入れ室温でインキュベーションした。非特異的結合群では媒体の代わりに 2mmol/L の PGD₂ を添加した（PGD₂ の終濃度： $10 \mu\text{mol/L}$ ）。20 分後、チューブに 1mL の氷冷した洗浄用緩衝液（0.01% BSA および 100mmol/L NaCl を含む 10mmol/L Tris-HCl 緩衝液、pH7.4）を添加して反応を停止させた。直ちに減圧下吸引ろ過して膜画分をガラス繊維ろ紙（GF/B）
- 25 上にトラップした。ガラス繊維ろ紙上の膜画分を洗浄用緩衝液約 2mL で 1 回洗浄後、ガラス繊維ろ紙を乾燥させた。乾燥させたガラス繊維ろ紙をガラ

スパイアルに入れ、液体シンチレーションカクテルを添加後、放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

$[^3\text{H}]$ - PGD₂ のヒトDP受容体への特異的結合量は、非特異的結合群以外の群の放射活性から非特異的結合群の放射活性を差し引いて算出した。

- 5 媒体群および本発明化合物群における $[^3\text{H}]$ - PGD₂ の特異的結合量から本発明化合物による阻害率を算出し、推定された IC₅₀ 値（媒体群における特異的結合量を 50% 阻害するのに要する本発明化合物の濃度）から下式に従い K_i 値（本発明化合物の解離定数）を算出した。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / K_d))$$

10 [L] : $[^3\text{H}]$ - PGD₂ の濃度 (2.5 nmol/L)、

K_d : $[^3\text{H}]$ - PGD₂ の解離定数

なお、 $[^3\text{H}]$ - PGD₂ の K_d 値は、前記の方法に準じて、種々濃度の $[^3\text{H}]$ - PGD₂ 添加時の特異的結合量を算出し、非線形回帰分析より推定した。

- 上記の測定結果から、本発明化合物は 10 μmol/L 以下の K_i 値で、ヒトDP受容体に対して強く結合することがわかった。

実験例4：DP-CHOを用いたcAMPアッセイ

- 培養したDP-CHO細胞を、10%FCS、100 μg/mLストربتマイシン、100 U/mLペニシリンおよび287 μg/mL L-グルタミンを含む minimum essential medium Eagle alpha modification (Sigma) に懸濁した。細胞懸濁液を24ウェル培養プレートに1×10⁵ cells/ウェルの細胞密度で播種し、5% CO₂、37℃で2日間培養した。各ウェルを minimum essential medium (MEM、Gibco BRL) 500 μLで洗浄後、2 μmol/L のジクロフェナックを含むMEMを500 μL添加し37℃で10分間インキュベーションした。上清を吸引して除去した後、アッセイメディウム (1 mmol/L 3-イソブチルー1-メチルキサンチン、2 μmol/Lジク
- 25

- ロフェナックおよび1%BSAを含むMEM) 450 μ Lを加え、37℃で10分間インキュベーションした。PGD₂と媒体(DMSO)を含むアッセイメディウム、またはPGD₂と本発明化合物を含むアッセイメディウム50 μ L (PGD₂の終濃度: 10 nmol/L) を添加して反応を開始し、37℃
- 5 でインキュベーションした。10分後、氷冷したトリクロロ酢酸(TCA) (10%w/v) 500 μ Lを添加して反応を停止させた。この反応液を1回凍結(-80℃)、融解を行なった後、スクレイパーで細胞をはがし、13,000 rpmで3分間遠心した。上清を採取し、上清中のcAMP濃度をcAMPアッセイ・キット(Amersham)を用いてenzyme immunoassay法にて測定した。
- 10 すなわち、上記で得られる上清200 μ Lを200 μ Lの0.5mol/Lトリ-n-オクチルアミン/クロロホルム溶液(53/239, v/v)を含むポリプロピレン製チューブに移し、クロロホルム層にTCAを抽出したのち、水層(上層)をサンプルとしてcAMPアッセイ・キットに記載されている方法に順じてサンプル中のcAMP量を定量した。
- 15 本発明化合物のヒトDP受容体拮抗作用の強度は、PGD₂がサブマキシマム(submaximum)なcAMP産生作用を示す10 nmol/LにおけるcAMP産生量に対する抑制率からIC₅₀値(本発明化合物非存在下におけるcAMP産生量を50%阻害するのに要する本発明化合物の濃度)として算出した。
- 20 上記の測定結果から、本発明化合物は10 μ mol/L以下のIC₅₀値で、ヒトDP受容体に対して強く拮抗することがわかった。

[毒性]

一般式(I)で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

25 [医薬品への適用]

一般式(I)で示される本発明化合物は、PGD₂受容体、すなわちCRT

H2受容体および／またはDP受容体に結合し、拮抗する。

一般式(I)で示される本発明化合物は、CRTH2受容体に結合し、拮抗するため、アレルギー性疾患(例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど)、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患(例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など)、痒みに伴う行動(引っかき行動、殴打など)により二次的に発生する疾患(例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など)、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

また、一般式(I)で示される化合物はDP受容体にも結合し、拮抗するため、アレルギー性疾患(例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど)、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患(例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など)、痒みに伴う行動(引っかき行動、殴打など)により二次的に発生する疾患(例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など)、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節

症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 PGD_2 受容体以外に対する結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる

5 可能性がある。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、

1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、

2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、

および／または

10 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式 (I) で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、

15 同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式 (I) で示される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与し

てもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式 (I) で示される本発明化合物を後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

それぞれの薬剤は、固体組成物であってもよいし、液体組成物であってもよ

20 い。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式 (I) で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のアレルギー性鼻炎に対する
25 予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、トロンボ

キサン合成酵素阻害剤、トロンボキサンA₂受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、ステロイド剤、 α アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、一酸化窒素合成酵素阻害剤等が挙げられる。

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のアレルギー性結膜炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ロイコトリエン受容体拮抗剤、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、ステロイド剤、一酸化窒素合成酵素阻害剤等が挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

トロンボキサンA₂受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、プラシルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM

—1484、RS-635、A-93178、S-36496、B I I L—
284、ONO-4057等が挙げられる。

ステロイド剤としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベ
ゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、
5 ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベ
タメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、ア
ムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、
吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸
ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デ
10 ロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピ
オン酸ベクロメタゾン、トリウムシノロンアセトニド、ピパル酸フルメタゾン、
プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロ
ピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒ
15 ドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フ
ルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレ
ドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロン
ナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレ
ドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリウムシノロン、
20 酢酸トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢
酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサ
メタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカ
ゾン、プデソニド、フルニソリド、トリウムシノロン、ST-126P、シク
25 レソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネ
ート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンス

レプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

- 5 抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート (UK-112166) 等が挙げられる。

- 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、
- 10 インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルピナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イ
- 15 ブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾ
- 20 ン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

- 25 プロスタグランジン類 (以下、PGと略記する。) としては、例えば、PG受容体としてPGE受容体 (EP1、EP2、EP3、EP4)、PGF

受容体 (FP)、PGI受容体 (IP)、TX受容体 (TP) 等のPG受容体に結合する化合物が挙げられる。それらは疾患の症状などに応じてアゴニスト、アンタゴニスト等が適宜選ばれる。

- 5 他のPGD受容体 (DP、CRTH2) アンタゴニストとしては、例えば、
S-5751 (WO97/00853 記載の化合物)、特開 2002-98702 号明細書図 1
5 5 記載の化合物等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

- 10 また、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補
完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、
現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

- 一般式 (I) で示される本発明化合物またはそれらの薬学的に許容される
塩、または一般式 (I) で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記
の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形
15 で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異
なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、
1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、
1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましいの
20 は、点鼻剤、点眼剤または軟膏剤）されるか、または1日1時間から24時
間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、
上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場
合もある。

- 25 一般式 (I) で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、ま
たは一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、

経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

- 5 カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。

- 10 組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル
15 ロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつ
20 つまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

- 経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性
25 物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と

等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

- 5 本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性および／または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソ
- 10 ルベート 80（登録商標）等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配
- 15 合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤の剤形としては、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

- 20 これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、点眼液の場合には、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベン
- 25 ザルコニウム、パラベン等）などを必要に応じて適宜選択して調製される。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

- 5 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 10 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 15 吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏剤、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[発明の効果]

- 20 一般式（I）で示される本発明化合物は、CRTH2受容体に結合し、拮抗するため、アレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレ
- 25

アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用である。

また、一般式（I）で示される化合物はDP受容体にも結合し、拮抗するため、アレルギー性疾患（例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および／または治療に有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

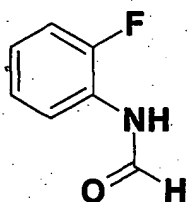
クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

^1H -NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

なお、参考例および実施例に示される化合物名は、ACD/Name (バージョン 5.05, Advanced Chemistry Development Inc.社製) によって命名した。

5

参考例1：2-フルオロフェニルホルムアミド

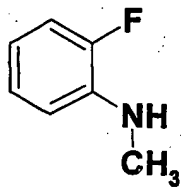


アルゴンガス雰囲気下、 0°C で無水酢酸 (15.5 mL) にギ酸 (6.1 mL) を滴下し、 50°C で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、テトラヒドロフラン (10 mL) で希釈した。希釈液に2-フルオロアニリン (5.56 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

TLC: Rf 0.70 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

15

参考例2：N-(2-フルオロフェニル)-N-メチルアミン



アルゴンガス雰囲気下、参考例1で製造した化合物の無水テトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に 0°C でボラン・テトラヒドロフラン錯体 (1 M テトラヒドロフラン溶液; 125 mL) を加え、 50°C で2時間攪拌した。反応

混合物を室温に冷却後、氷浴中、メタノール（30 mL）および4 N塩化水素ジオキサン溶液（10 mL）を加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、2 N水酸化ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセラ

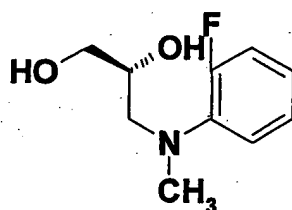
- 5 イト（登録商標）でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に混合溶媒（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）を加え、シリカゲル上ろ過した。溶出液を濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物（6.45 g）を得た。

TLC：R_f 0.85（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）；

¹H-NMR（CDCl₃）：δ 7.00-6.91, 6.80-6.55, 3.90, 2.82。

10

参考例3：（2S）-3-（（2-フルオロフェニル）（メチル）アミノ）-1, 2-プロパンジオール

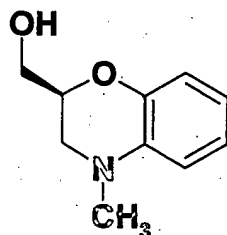


アルゴンガス雰囲気下、参考例2で製造した化合物（1.24 g）、（R）-（+）-グリシドール（1.11 g、アルドリッチ社製、98%ee）およびエタノール（1 mL）の混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

TLC：R_f 0.40（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

20

参考例4：（（2S）-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル）メタノール



参考例 3 で製造した化合物の無水ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、水浴中、カリウム *t*-ブトキシド (1.68 g) を加え、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト (登録商標) でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.55 g、97.6% ee) を得た。

TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

10 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.90-6.79, 6.70-6.60, 4.33, 3.82, 3.79, 3.19, 3.17, 2.86。

本標題化合物の光学純度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて決定した。

使用したカラム : CHIRALCEL OD (ダイセル化学工業 (株))

0.46 cm φ × 25 cm、

15 使用した流速 : 1 mL / 分、

使用した溶媒 : ヘキサン : 2-プロパノール = 93 : 7、

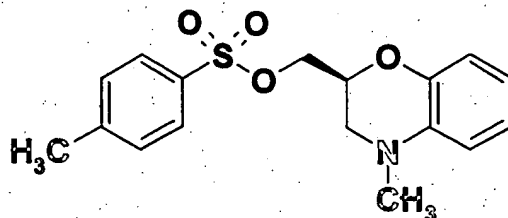
使用した検出波長 : 254 nm、

保持時間 : 30.70 分、

使用した温度 : 24℃。

20

参考例 5 : ((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

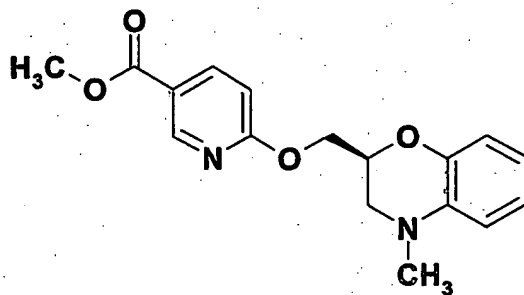


アルゴン雰囲気下、参考例 4 で製造した化合物 (3.06 g) をテトラヒドロフラン (9 m l) に溶解し、トリエチルアミン (5 m l) を加えた。反応液に p-トルエンスルホン酸塩化物 (3.42 g) のテトラヒドロフラン (9 m l) 溶液と N, N-ジメチルアミノピリジン (2 0 9 m g) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、t-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣にイソプロピルアルコールを加えて固化した。固体をろ取し、イソプロピルアルコールで洗浄後乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (5.12 g) を得た。

10 T L C : R f 0.81 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.80, 7.34, 7.25-7.15, 6.83, 6.67-6.61, 4.45, 4.19-4.15, 3.24, 3.08, 2.82, 2.45。

参考例 6 : メチル 6-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ニコチネート



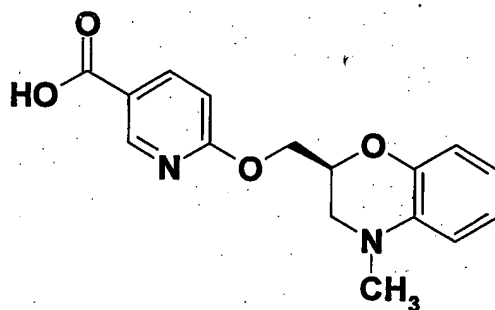
メチル 6-ヒドロキシニコチネート (1.0 g) のジメチルホルムアミド (10 m L) 溶液に炭酸セシウム (4.7 g) および参考例 5 で製造した化合物 (2.2 g) を加え、60 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル

で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

5

参考例 7 : 6 - ((2 S) - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンズオキサジーン - 2 - イル) メトキシ) ニコチン酸



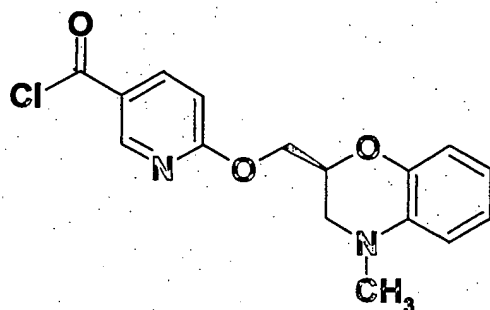
参考例 6 で製造した化合物のメタノール (30 mL) - テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に 2 N 塩酸を加えて中性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.3 g) を得た。

10 TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.20, 7.91, 6.94-6.86, 6.85-6.79, 6.75-6.67, 6.59, 4.68-4.58, 4.47, 4.07, 3.40, 3.07, 2.89。

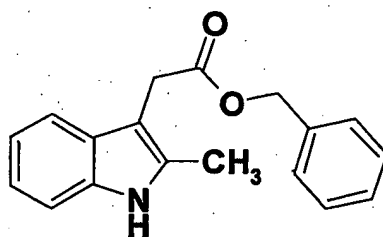
参考例 8 : 6 - ((2 S) - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 ,

20 4 - ベンズオキサジーン - 2 - イル) メトキシ) ニコチノイル クロリド



参考例 7 で製造した化合物 (195 mg) をジメトキシエタン (5 mL) に溶解し、オキサリクロリド (0.13 mL) およびジメチルホルムアミド (0.4 μ L) を加え、40℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、標題化合物 (207 mg) を得た。

参考例 9 : ベンジル (2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセテート



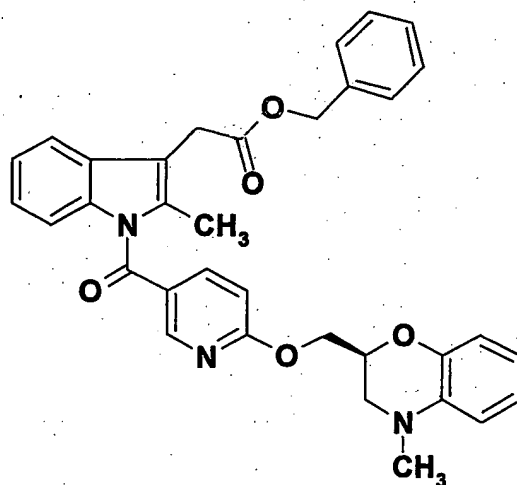
10 アルゴンガス雰囲気下、2-(2-メチルインドール-3-イル)酢酸 (1.73 g) のジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.52 g) およびベンジルブロマイド (1.2 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、
15 下記物性値を有する標題化合物 (2.63 g) を得た。

TLC : R_f 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.83, 7.55-7.48, 7.37-7.25, 7.16-7.04, 5.11, 3.74, 2.40.

実施例 1 : ベンジル (2-メチル-1-((6-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-ピリジニル)カルボニル)-1H-インドール-3-イル)アセ

5 テート



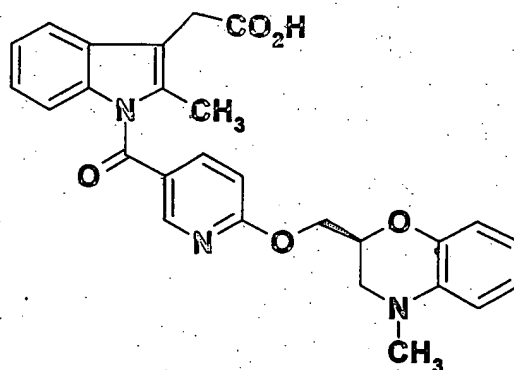
参考例 8 で製造した化合物 (207mg) および参考例 9 で製造した化合物 (140mg) の塩化メチレン (5mL) 溶液に、20N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.13mL) およびテトラブチルアンモニウムクロリド (14mg) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1→1：1) にて精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (50mg) を得た。

15 T L C : R f 0.35 (酢酸エチル：ヘキサン=1：1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.98, 7.64, 7.56-7.48, 7.43-7.08, 6.90-6.79, 6.74-6.62, 5.14, 4.67-4.57, 4.49-4.38, 4.08-3.94, 3.76, 3.38, 3.07, 2.85, 2.44。

実施例 2 : (2-メチル-1-((6-((2S)-4-メチル-3,4

ージヒドロ－2H－1, 4－ベンズオキサジン－2－イル) メトキシ) －3
 －ピリジニル) カルボニル) －1H－インドール－3－イル) 酢酸



アルゴン雰囲気下、実施例1で製造した化合物 (50 mg) の酢酸エチル
 5 (5 mL) 溶液に20%水酸化パラジウム－炭素 (25 mg) を加え、水素
 雰囲気下2時間攪拌した。溶液をセライト (登録商標) でろ過し、ろ液を酢
 酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和
 塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリ
 ウムにて乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する本発明化合物 (1
 10 5 mg) を得た。

TLC : R_f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 7.96, 7.68, 7.57-7.51, 7.27-7.08, 6.90-6.76, 6.76-6.50,
 4.67-4.56, 4.50-4.38, 4.07-3.92, 3.75, 3.37, 3.07, 2.85, 2.46。

15 実施例3 (1) ～実施例3 (46)

2－(2－メチルインドール－3－イル) 酢酸または相当するカルボン酸
 誘導体、および参考例8で製造した化合物または相当する酸ハライド誘導体
 を用いて、参考例9→実施例1→実施例2と同様の操作に付すことにより、
 以下の本発明化合物を得た。

実施例 3 (1) : (1 - (4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC : R f 0.45 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.32, 7.73, 7.60, 7.45-7.33, 7.05, 6.95-6.80, 6.72, 4.69, 4.31, 4.21, 3.75, 3.41, 3.28, 2.92.

実施例 3 (2) : (1 - (2 - メチル - 4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.28, 7.58-7.53, 7.42-7.29, 7.12, 6.92-6.82, 6.76-6.66, 4.72-4.62, 4.29, 4.18, 3.71, 3.41, 3.27, 2.92, 2.34.

15 実施例 3 (3) : (1 - (3 - メチル - 4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.30, 7.61-7.52, 7.41-7.27, 6.97-6.81, 6.76-6.66, 4.74-4.65, 4.32, 4.22, 3.74, 3.42, 3.31, 2.93, 2.30.

実施例 3 (4) : (1 - ((5 - クロロ - 6 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - ピリジニル) カルボニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

25 TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.91, 7.86, 7.59-7.50, 7.30-7.10, 6.87-6.76, 6.68-6.47, 4.68-4.58, 4.54-4.42, 4.14-4.00, 3.75, 3.37, 3.07, 2.84, 2.45。

実施例 3 (5) : (2-メチル-1-(3-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-5-イソキサゾリル)カルボニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸
TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 5 : 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.36, 2.91, 3.23, 3.35, 3.69, 4.55, 4.68, 6.64, 6.70, 6.88, 7.23, 7.34, 7.49。

10

実施例 3 (6) : (5-フルオロ-2-メチル-1-(5-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-チエニル)カルボニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸

15 TLC : Rf 0.49 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 5 : 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.45, 2.91, 3.25, 3.37, 3.70, 4.32, 4.39, 4.69, 6.32, 6.70, 6.86, 7.16, 7.28。

実施例 3 (7) : (1-((3-(2-エトキシエトキシ)-5-イソキサゾリル)カルボニル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸

20

TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 5 : 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26, 2.33, 3.61, 3.66, 3.82, 4.49, 6.63, 6.93, 7.15, 7.36。

25 実施例 3 (8) : (1-((3-(2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシ)-5-イソキサゾリル)カルボニル)-2-メチル-1H-インドール-3

ーイル) 酢酸

TLC : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.92, 1.37, 1.58, 2.37, 3.48, 3.62, 3.72, 3.89, 4.50, 6.61, 7.24, 7.34, 7.49.

5

実施例 3 (9) : (1 - ((3 - ((2 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) - 5 - イソキサゾリル) カルボニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC : R f 0.33 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 5 : 5 : 1) ;

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.36, 3.09, 3.40, 3.70, 4.54, 5.20, 6.63, 6.88, 7.23, 7.49.

実施例 3 (10) : (5 - クロロ - 1 - ((3 - ((2 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イルメトキシ) - 5 - イソキサゾリル) カルボニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

15 TLC : R f 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.35, 3.68, 4.20, 4.38, 4.61, 6.67, 6.91, 7.18, 7.31, 7.47.

実施例 3 (11) : (2 - メチル - 1 - (4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

20

TLC : R f 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 5 : 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.42, 2.91, 3.32, 3.42, 3.75, 4.28, 4.41, 4.72, 6.69, 6.82, 6.89, 6.96, 7.07, 7.20, 7.52, 7.87, 8.08.

25

実施例 3 (12) : (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 - (4 - (((2 S) -

4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを2-イル) メトキシ) -3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル) -1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸 = 5 : 5 : 1) ;

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.40, 2.91, 3.32, 3.42, 3.71, 4.29, 4.42, 4.73, 6.69, 6.81, 6.88, 7.03, 7.10, 7.49, 7.84, 8.05.

実施例3 (13) : (2, 5-ジメチル-1-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを2-イル) メトキシ) -3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル) -1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸 = 5 : 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.41, 2.91, 3.32, 3.42, 3.72, 4.28, 4.41, 4.72, 6.69, 6.81, 6.89, 7.08, 7.29, 7.85, 8.06.

15

実施例3 (14) : (1-(2-クロロ-4-((2S)-4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを2-イル) メトキシ) ベンゾイル) -5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

20 TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.26, 2.28, 2.90, 3.25, 3.38, 3.65, 4.18, 4.27, 4.64, 6.51, 6.73, 6.84, 6.95, 7.04, 7.13, 7.21, 7.43.

実施例3 (15) : (5-クロロ-1-(2-クロロ-4-((2S)-4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジンを2-イル) メトキシ) ベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-

25

イル) 酢酸

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.26, 2.28, 2.90, 3.24, 3.37, 3.64, 4.17, 4.27, 4.64, 6.51, 6.73, 6.94, 7.05, 7.13, 7.42。

5

実施例 3 (16) : (1 - (2 - クロロ - 4 - ((2S) - 4, 6 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) - 2, 5 - ジメチル - 1H - インドール - 3 - イル)

酢酸

10 TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.27, 2.29, 2.39, 2.90, 3.24, 3.37, 3.67, 4.17, 4.26, 4.63, 6.51, 6.72, 6.93, 7.02, 7.24, 7.41。

15 実施例 3 (17) : (1 - (2 - クロロ - 4 - ((2S) - 4, 6 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.28, 2.30, 2.90, 3.24, 3.37, 3.68, 4.18, 4.27, 4.63, 6.51, 6.73, 6.93, 7.14, 7.44。

20

実施例 3 (18) : (1 - (4 - ((2S) - 4, 6 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.27, 2.32, 2.89, 3.24, 3.37, 3.59, 4.17, 4.27, 4.63, 6.50, 6.72, 6.89, 6.97, 7.10, 7.66。

実施例 3 (19) : (5-クロロ-1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

5 TLC : R_f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.27, 2.32, 2.89, 3.24, 3.37, 3.60, 4.17, 4.27, 4.63, 6.51, 6.72, 6.85, 6.94, 7.42, 7.66。

10 実施例 3 (20) : (1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.28, 2.40, 2.41, 2.90, 3.26, 3.39, 3.71, 4.19, 4.29, 4.65, 6.51, 6.73, 6.84, 6.99, 7.28, 7.71。

15

実施例 3 (21) : (1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

20 TLC : R_f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.25, 2.28, 2.35, 2.90, 3.29, 3.39, 3.64, 4.20, 4.29, 4.64, 6.51, 6.74, 6.85, 6.92, 7.12, 7.50, 7.57。

25 実施例 3 (22) : (1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.26, 2.28, 2.41, 2.91, 3.29, 3.40, 3.73, 4.21, 4.30, 4.66, 6.51, 6.73, 6.87, 7.02, 7.16, 7.50, 7.55, 7.61.

- 5 実施例 3 (23) : (1-(2-クロロ-4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R f 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.32, 2.91, 3.30, 3.40, 3.71, 4.18, 4.27, 4.60, 6.38, 6.74, 6.94, 7.14, 7.46.

- 実施例 3 (24) : (5-クロロ-1-(2-クロロ-4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R f 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.28, 2.91, 3.30, 3.40, 3.66, 4.18, 4.27, 4.61, 6.38, 6.74, 6.95, 7.06, 7.14, 7.44.

20

実施例 3 (25) : (1-(2-クロロ-4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

- 25 TLC : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.30, 2.39, 2.91, 3.29, 3.40, 3.67, 4.17, 4.27, 4.60, 6.38,

6.74, 6.93, 7.02, 7.24, 7.42。

実施例 3 (26) : (5-フルオロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.66 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.27, 2.39, 2.91, 3.34, 3.43, 3.70, 4.20, 4.31, 4.63, 6.38, 6.76, 6.88, 6.95, 7.16, 7.56。

10

実施例 3 (27) : (5-クロロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

15 TLC : R_f 0.69 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.27, 2.41, 2.91, 3.34, 3.43, 3.71, 4.20, 4.31, 4.63, 6.38, 6.73, 6.89, 6.99, 7.48, 7.56。

20 実施例 3 (28) : (1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 5 : 5 : 1) ;

25 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.17, 2.26, 2.34, 2.92, 3.34, 3.43, 3.72, 4.18, 4.29, 4.63, 6.38, 6.74, 7.04, 7.18, 7.48。

実施例 3 (29) : (5-フルオロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

- 5 TLC : R_f 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 5 : 5 : 1) ;
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.17, 2.25, 2.30, 2.92, 3.33, 3.43, 3.67, 4.18, 4.29, 4.63, 6.38, 6.74, 6.80, 7.01, 7.13, 7.16.

10 実施例 3 (30) : (1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

- TLC : R_f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.25, 2.28, 2.38, 2.91, 3.29, 3.39, 3.67, 4.19, 4.28, 4.66,
15 6.51, 6.72, 6.84, 7.26, 7.53, 7.58.

20 実施例 3 (31) : (5-クロロ-1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

- TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.27, 2.89, 3.23, 3.37, 3.59, 4.14, 4.25, 4.62, 6.52, 6.74, 6.90, 7.26, 7.39.

25 実施例 3 (32) : (1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2

ーメチルベンゾイル) - 5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-
-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.23, 2.27, 2.89, 3.23, 3.37, 3.56, 4.14, 4.25, 4.61, 6.50,
5 6.73, 6.85, 6.96, 7.07, 7.26。

実施例3 (33) : (1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-
-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを2-イル)メトキシ)-2-
-メチルベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)

10 酢酸

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.27, 2.28, 2.35, 2.90, 3.24, 3.37, 3.62, 4.14, 4.25, 4.62,
6.51, 6.79, 7.21, 7.28。

15 実施例3 (34) : (5-クロロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-
-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを2-
-イル)メトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-2-メチル-1H-イ
ンドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.17, 2.25, 2.32, 2.92, 3.33, 3.43, 3.68, 4.18, 4.29, 4.64,
6.39, 6.74, 6.93, 7.00, 7.16, 7.44。

実施例3 (35) : (1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-
-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを2-イル)メトキ
25 シ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-イン
ドール-3-イル) 酢酸

TLC : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.17, 2.24, 2.32, 2.39, 2.90, 3.33, 3.43, 3.69, 4.17, 4.29, 4.61, 6.38, 6.74, 6.86, 7.18, 7.26.

- 5 実施例 3 (36) : (1 - (4 - ((2S) - 6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R f 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.43, 2.91, 3.31, 3.41, 3.75, 4.19, 4.30, 4.61, 6.37, 6.74, 7.01, 7.17, 7.51, 7.73.

実施例 3 (37) : (5-フルオロ-1 - (4 - ((2S) - 6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

15

TLC : R f 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.40, 2.91, 3.31, 3.42, 3.70, 4.19, 4.30, 4.61, 6.38, 6.76, 6.94, 7.01, 7.16, 7.71.

- 20 実施例 3 (38) : (5-クロロ-1 - (4 - ((2S) - 6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R f 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.41, 2.91, 3.31, 3.41, 3.71, 4.19, 4.30, 4.61, 6.38, 6.74, 6.91, 7.01, 7.48, 7.71.

実施例 3 (39) : (5-フルオロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.30, 2.31, 2.91, 3.30, 3.41, 3.67, 4.16, 4.27, 4.60, 6.38, 6.77, 6.87, 7.00, 7.14, 7.31.

10 実施例 3 (40) : (5-クロロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

15 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.32, 2.91, 3.30, 3.41, 3.68, 4.16, 4.27, 4.60, 6.38, 6.74, 6.79, 6.88, 6.93, 7.02, 7.31, 7.45.

20 実施例 3 (41) : (1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.30, 2.33, 2.39, 2.91, 3.30, 3.41, 3.69, 4.15, 4.27, 4.59, 6.37, 6.80, 7.25, 7.32.

実施例 3 (42) : (1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル

－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンズオキサジン－2－イル) メトキシ)－3－メチルベンゾイル)－2－メチル－1H－インドール－3－イル) 酢酸

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.27, 2.42, 2.91, 3.34, 3.43, 3.75, 4.20, 4.31, 4.63, 6.38, 6.73, 6.87, 7.03, 7.16, 7.57.

実施例 3 (43) : (1－(4－((2S)－6－フルオロ－4－メチル
－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンズオキサジン－2－イル) メトキシ)
10 シ)－3－メチルベンゾイル)－2, 5－ジメチル－1H－インドール－3
－イル) 酢酸

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.26, 2.40, 2.41, 2.91, 3.33, 3.43, 3.72, 4.19, 4.30, 4.63,,
6.38, 6.73, 6.85, 7.28, 7.57.

15

実施例 3 (44) : (1－(4－((2S)－4, 6－ジメチル－3, 4
－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンズオキサジン－2－イル) メトキシ)－2,
5－ジメチルベンゾイル)－5－フルオロ－2－メチル－1H－インドール
－3－イル) 酢酸

20 TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.17, 2.25, 2.28, 2.30, 2.91, 3.29, 3.40, 3.68, 4.19, 4.29,
4.66, 6.51, 6.74, 6.80, 7.00, 7.13.

実施例 3 (45) : (5－クロロ－1－(4－((2S)－4, 6－ジメ
25 チル－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンズオキサジン－2－イル) メ
トキシ)－2, 5－ジメチルベンゾイル)－2－メチル－1H－インドール

－3－イル) 酢酸

TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.17, 2.25, 2.28, 2.32, 2.91, 3.29, 3.40, 3.69, 4.19, 4.29, 4.66, 6.53, 6.74, 6.93, 7.01, 7.15, 7.45.

5

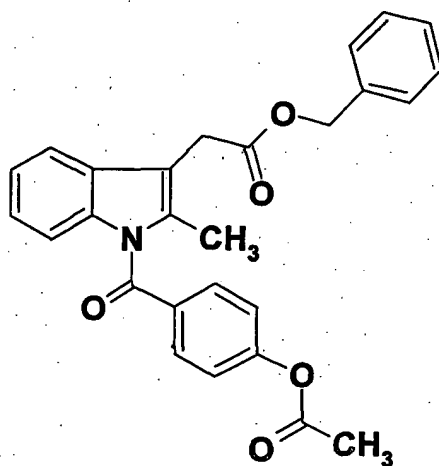
実施例 3 (46) : (1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを2-イル)メトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

10 TLC : R_f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.17, 2.26, 2.28, 2.34, 2.91, 3.29, 3.40, 3.72, 4.19, 4.29, 4.66, 6.52, 6.74, 7.05, 7.19, 7.48.

参考例 10 : ベンジル (1-(4-(アセチルオキシ)ベンゾイル)-2-

15 メチル-1H-インドール-3-イル) アセテート



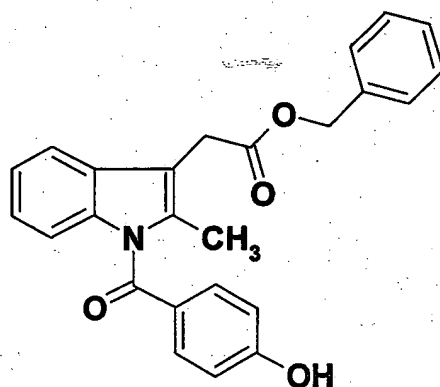
参考例 9 で製造した化合物 (3.45 g) の塩化メチレン (100 mL) 溶液にベンジルトリエチルアンモニウムクロライド (281 mg) および 4-アセチルオキシベンゾイルクロライド (3.68 g) の塩化メチレン (24 mL) 溶液

を加えた後、水酸化ナトリウム (2.47 g) を加え、室温で 40 分間攪拌した。

反応混合物をセライトでろ過し、ろ液をそのまま次の反応に用いた。

TLC : R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3)。

- 5 参考例 11 : ベンジル (1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) アセテート

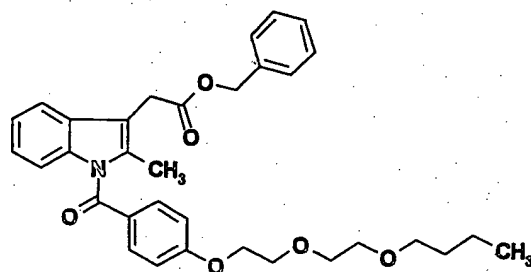


- 参考例 10 で製造したろ液にピペリジン (3.46 mL) を室温で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸を加え、分液した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3 g) を得た。

TLC : R_f 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.66, 7.49, 7.38-7.26, 7.15, 7.10-6.97, 6.88, 5.15, 3.76, 2.40。

実施例 4 : ベンジル (1 - (4 - (2 - (2 - ブトキシエトキシ) エトキシ) ベンゾイル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) アセテート

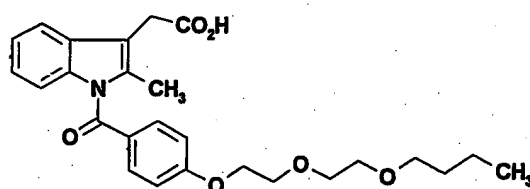


参考例 11 で製造した化合物 (52 mg) および 2- (2-ブトキシエトキシ) エタノール (57 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (102 mg) およびジエチル アゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液、0.2 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物より溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 9 : 1 → 4 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (70 mg) を得た。

TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3)。

10

実施例 5 : (1- (4- (2- (2-ブトキシエトキシ) エトキシ) ベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸



実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.71, 7.51, 7.17, 7.04, 7.01-6.40, 4.30-4.10, 3.91, 3.78-3.40, 2.43, 1.70-1.20, 0.91。

実施例 6 (1) ~ 実施例 6 (45)

参考例 9 で製造した化合物または相当するインドール誘導体、および 2-
(2-ブトキシエトキシ) エタノールの代わりに相当するアルコール誘導体
5 を用いて、参考例 10 → 参考例 11 → 実施例 4 → 実施例 2 と同様の操作に付
すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 6 (1) : (1-(4-((2S)-2-メトキシ-3-(メチル
(フェニル) アミノ) プロピル) オキシ) ベンゾイル) -2-メチル-1H
10 -インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.71, 7.25-7.23, 7.10-6.90, 6.77-6.70, 6.48, 4.15, 4.07,
3.85, 3.85, 3.66, 3.55, 3.51, 3.01, 2.44。

15 実施例 6 (2) : (1-(4-(2-(2, 6-ジメチルフェニル) エトキ
シ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル)
酢酸

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.47, 7.30, 7.17, 7.10-6.95, 6.81, 6.72, 4.10, 3.71, 3.21,
20 2.41, 2.34, 2.31。

実施例 6 (3) : (2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-(4-メチ
ル-2-ピリジニル) エトキシ) ベンゾイル) -1H-インドール-3-イ
ル) 酢酸

25 TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.44, 7.71-6.94, 6.75, 6.62, 4.30, 3.71, 3.23, 2.37, 2.32,

2.25。

実施例 6 (4) : (1 - (4 - (2 - (2, 4 - ジメトキシフェノキシ) エトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 -
5 イル) 酢酸

TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.32, 7.22-7.14, 7.10-6.86, 6.80, 6.53, 6.40, 4.36, 3.84, 3.79, 3.72, 2.34, 2.32。

10 実施例 6 (5) : (1 - (4 - (2 - (2 - メトキシフェノキシ) エトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.32, 7.22-7.14, 7.10-6.85, 6.80, 4.42, 3.87, 3.72, 2.34, 2.32。

実施例 6 (6) : (1 - (4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

20 TLC : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.37-7.29, 7.25-7.24, 7.10-6.70, 4.73, 4.55, 4.21, 4.18-3.90, 3.72, 2.34, 2.32。

25 実施例 6 (7) : (1 - (4 - (1, 3 - ベンゾジオキサール - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.34, 7.24-6.94, 6.92-6.84, 6.79, 6.48, 4.33, 3.72, 2.34, 2.32。

- 5 実施例 6 (8) : (2-メチル-1-(2-メチル-4-(1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ) ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.54-6.48, 4.26, 4.21-4.04, 3.90-3.80, 3.72, 3.27, 2.91, 2.34, 2.33。

実施例 6 (9) : (2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-(3-メチル-2-ピリジニル) エトキシ) ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

- 15 TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.48-8.40, 7.57-7.47, 7.34-6.94, 6.76, 6.64, 4.37, 3.71, 3.30, 2.42, 2.33, 2.26。

- 20 実施例 6 (10) : (2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-(6-メチル-2-ピリジニル) エトキシ) ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.60-7.47, 7.30-6.96, 6.77, 6.65, 4.31, 3.71, 3.24, 2.56, 2.33, 2.27。

25

実施例 6 (11) : (1-(4-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-

2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.47, 7.32, 7.25-7.09, 7.09-6.94, 6.93-6.76, 5.24-5.13,
5 4.27, 4.17, 3.72, 3.42, 3.16, 2.34, 2.31。

実施例6 (12) : (1-(4-((2R)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

10 TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.48, 7.33, 7.18, 7.10-6.84, 6.79, 4.64-4.56, 4.42,
4.35-4.18, 3.71, 2.34, 2.32。

実施例6 (13) : (1-(4-(2-(3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)エトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

15

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.47, 7.30, 7.22-6.94, 6.81, 6.73, 6.68-6.56, 4.21, 3.73,
3.71, 3.46, 2.77, 2.33, 2.30, 2.02-1.92。

20

実施例6 (14) : (2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-(メチル(3-メチルフェニル)アミノ)エトキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

25 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.47, 7.30, 7.22-7.10, 7.05, 6.97, 6.80, 6.72, 6.63-6.54,
4.19, 3.78, 3.71, 3.06, 2.33, 2.32, 2.30。

実施例 6 (15) : (2-メチル-1-(2-メチル-4-(3-(メチル
(フェニル) アミノ) プロポキシ) ベンゾイル) -1H-インドール-3-
イル) 酢酸

5 TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.31, 7.28-7.14, 7.09-6.97, 6.84, 6.80-6.66, 4.07,
3.72, 3.57, 2.95, 2.34, 2.32, 2.15-2.04。

10 実施例 6 (16) : (1-(2-クロロ-4-(1-エチル-2, 3-ジ
ヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) -5-フル
オロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.44, 7.28-6.80, 6.72-6.62, 6.48, 4.24-4.06, 3.66,
3.47-3.23, 2.89, 2.27, 1.17。

15

実施例 6 (17) : (1-(2-クロロ-4-((2S) -1-エチル-
2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ) ベンゾイル)
-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.44, 7.28-6.80, 6.72-6.62, 6.48, 4.24-4.06, 3.66,
3.47-3.23, 2.89, 2.27, 1.17。

25 実施例 6 (18) : (1-(4-(3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベン
ゾジオキセピン-3-イル) メトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチ
ル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.37-6.74, 4.34, 4.22, 3.72, 2.80-2.68, 2.34, 2.32。

実施例 6 (19) : (1 - (4 - (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサチン-2-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチル-1

5 H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.38-6.97, 6.94-6.70, 4.72-4.62, 4.35, 4.23, 3.72, 3.28-3.15, 2.35, 2.33。

10 実施例 6 (20) : (1 - (4 - (1-ベンゾチエン-2-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.87-7.73, 7.48, 7.42-6.84, 5.38, 3.72, 2.34, 2.33。

15

実施例 6 (21) : (1 - (2-クロロ-4 - (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.43, 7.25-7.10, 7.03, 7.00-6.80, 5.25-5.13, 4.27, 4.19, 3.66, 3.43, 3.16, 2.26。

実施例 6 (22) : (1 - (2-クロロ-4 - ((2S) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) - 5-フルオロ-

25 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.43, 7.25-7.10, 7.03, 7.00-6.80, 5.25-5.13, 4.27, 4.19, 3.66, 3.43, 3.16, 2.26.

5 実施例 6 (23) : (1-(4-(1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル
メトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-
イル) 酢酸

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.81-7.74, 7.62-7.55, 7.48, 7.44-7.30, 7.18, 7.07-6.90, 5.39, 3.71, 2.33, 2.32.

10

実施例 6 (24) : (1-(4-((2S)-2, 3-ジヒドロ-1-ベン
ゾフラン-2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1
H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.47, 7.32, 7.24-7.10, 7.10-6.94, 6.92-6.75, 5.24-5.12, 4.27, 4.17, 3.71, 3.41, 3.16, 2.34, 2.31.

実施例 6 (25) : (1-(4-(((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒ
ドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ)-2-メチルベンゾイル)
20 -2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.33, 7.22-6.96, 6.90-6.74, 6.66, 6.47, 4.26-4.04, 3.72, 3.57-3.16, 2.89, 2.35, 2.33, 1.17.

25 実施例 6 (26) : (2-メチル-1-(2-メチル-4-(((2R)-
1-プロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ)

ベンゾイル) - 1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.33, 7.22-6.96, 6.84, 6.76, 6.64, 6.45, 4.25-4.02, 3.71, 3.35-3.12, 2.90, 2.34, 2.32, 1.74-4.54, 0.95。

5

実施例6 (27) : (1 - (4 - ((2R) - 1-イソプロピル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.31, 7.22-6.96, 6.85-6.80, 6.74, 6.67, 6.58, 4.22-4.04, 3.94-3.75, 3.72, 3.34, 2.94, 2.34, 2.32, 1.30, 1.24。

実施例6 (28) : (2-メチル-1 - (2-メチル-4 - ((7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) - 1H-インドール-3-イル) 酢酸

15

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.32, 7.23-7.13, 7.10-6.92, 6.88, 6.84-6.76, 5.21-5.10, 4.28, 4.16, 3.72, 3.41, 3.18, 2.34, 2.32, 2.22。

20 実施例6 (29) : (2-メチル-1 - (2-メチル-4 - (2 - (2-ピリジニルオキシ) エトキシ) ベンゾイル) - 1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.20-8.14, 7.64-7.56, 7.48, 7.33, 7.23-7.15, 7.10-6.96, 6.94-6.86, 6.84-6.78, 4.72, 4.40, 3.74, 2.35, 2.32。

実施例 6 (30) : (2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-(2-メチル-3-ピリジニル) オキシ) エトキシ) ベンゾイル) -1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.14, 7.51, 7.35, 7.24-7.04, 6.88, 6.81, 4.48-4.34, 3.73, 2.48, 2.33。

実施例 6 (31) : (1-(4-(2-(2-クロロ-3-ピリジニル) オキシ) エトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.06, 7.49, 7.38-6.98, 6.90, 6.82, 4.52-4.40, 3.73, 2.34, 2.33。

15 実施例 6 (32) : (1-(4-(2-(5-クロロ-3-ピリジニル) オキシ) エトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.29, 8.24, 7.49, 7.40-6.98, 6.88, 6.79, 4.46-4.38, 3.73, 2.35, 2.33。

実施例 6 (33) : (1-(4-(2-(6-クロロ-2-ピリジニル) オキシ) エトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

25 TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.55, 7.48, 7.33, 7.10-6.92, 6.89, 6.81, 6.73, 4.71, 4.38,

3.72, 2.34, 2.31。

- 実施例 6 (34) : (1-(4-(2-(5-クロロ-2-ピリジニル)オキシ)エトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.11, 7.55, 7.48, 7.33, 7.25-6.96, 6.88, 6.84-6.75, 4.68, 4.37, 3.72, 2.35, 2.32。

- 10 実施例 6 (35) : (2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-(6-メチル-2-ピリジニル)オキシ)エトキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.48, 7.34-7.12, 7.09-6.95, 6.78, 6.69, 6.51, 6.08, 4.50-4.44, 4.44-4.35, 3.71, 2.55, 2.31, 2.28。

実施例 6 (36) : (1-(4-(2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシ)ベンゾイル)-2, 5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.69, 7.30-7.25, 6.97, 6.88-6.78, 4.25-4.15, 3.95-3.88, 3.76-3.70, 3.65-3.59, 3.48, 2.42, 2.40, 1.65-1.50, 1.45-1.30, 0.91。

- 25 実施例 6 (37) : (1-(4-((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2, 5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.76-7.68, 7.28, 7.12-6.94, 6.87-6.82, 6.66, 6.47, 4.30-4.06, 3.72, 3.46-3.23, 2.90, 2.42, 2.40, 1.16.

5 実施例 6 (38) : (1-(4-((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.73, 7.51, 7.17, 7.13-6.95, 6.66, 6.47, 4.30-4.06, 3.75, 3.47-3.22, 2.90, 2.43, 1.17.

10

実施例 6 (39) : (1-(2-クロロ-4-((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.44, 7.22, 7.17-7.00, 6.93, 6.84, 6.67, 6.48, 4.25-4.06, 3.67, 3.47-3.22, 2.89, 2.27, 1.17.

実施例 6 (40) : (1-(2-クロロ-4-((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

20

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.51-7.41, 7.25-7.02, 6.92, 6.67, 6.48, 4.25-4.06, 3.71, 3.47-3.22, 2.89, 2.32, 1.17.

25 実施例 6 (41) : (1-(2-クロロ-4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-

イル) メトキシ) ベンゾイル) - 5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.25, 2.91, 3.30, 3.40, 3.64, 4.17, 4.27, 4.61, 6.38, 6.74,

5 6.83, 6.95, 7.04, 7.12, 7.22, 7.43。

実施例 6 (42) : (1- (4- ((2S) - 6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) - 2, 5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

10 TLC : R_f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.40, 2.41, 2.91, 3.30, 3.41, 3.71, 4.18, 4.29, 4.61, 6.37, 6.74, 6.83, 6.98, 7.27, 7.71。

実施例 6 (43) : (1- (4- ((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) - 1H-インドール-3-イル) 酢酸

15

TLC : R_f 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.97, 7.86-7.74, 7.58, 7.50, 7.38-7.22, 6.98-6.63, 4.64-4.53, 4.19, 4.10, 3.73, 3.31, 3.17, 2.85。

20

実施例 6 (44) : (2-メチル-1- (4- ((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) - 1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

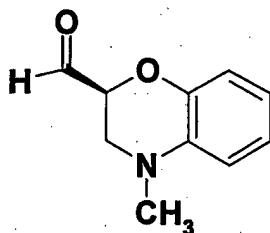
25 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.17, 7.69, 7.42, 7.32-7.19, 6.92-6.75, 6.72-6.64, 4.62-4.34, 4.19, 4.09, 3.62, 3.31, 3.17, 2.86, 2.56。

実施例 6 (45) : (1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

5 TLC : R_f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.73, 7.51, 7.17, 7.10-6.92, 6.73, 6.55-6.45, 4.70-4.60, 4.30, 4.20, 3.75, 3.39, 3.26, 2.90, 2.43, 2.28。

参考例 12 : (2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルバルデヒド



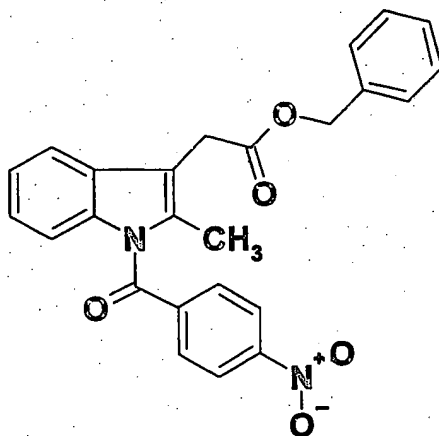
参考例 4 で製造した化合物 (500 mg) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.2 mL) およびジメチルスルホキシド (5 mL) を加えた。反応混合物に三酸化硫黄・ピリジン錯体 (1.4 g) を加え、室温にて

15 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (220 mg) を得た。

20 TLC : R_f 0.51 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) 。

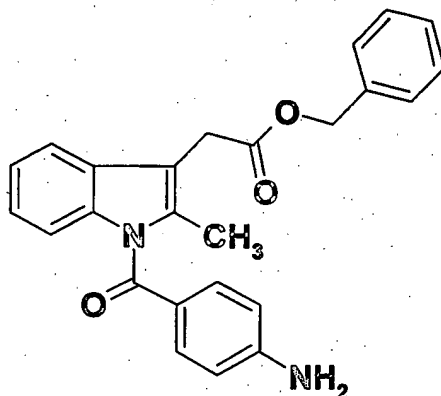
参考例 13 : ベンジル (2-メチル-1-(4-ニトロベンゾイル)-1H

ーインドールー3-イル) アセテート



- 参考例 9 で製造した化合物 (1.1 g) のアセトニトリル (4 mL) - 酢酸エチル (4 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.4 mL)、4-ジメチルアミノ
- 5 ピリジン (1.47 mg) および 4-ニトロベンゾイルクロリド (1.1 g) を加え、40℃にて3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび2N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.7 g) を得た。
- 10 TLC : R_f 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7)。

参考例 14 : ベンジル (1-(4-アミノベンゾイル)-2-メチルー1H-インドール-3-イル) アセテート



参考例 13 で製造した化合物 (1.7 g) の酢酸 (20 mL) 溶液に、鉄粉 (1.1 g) を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈した後、セライト (登録商標) でろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣を

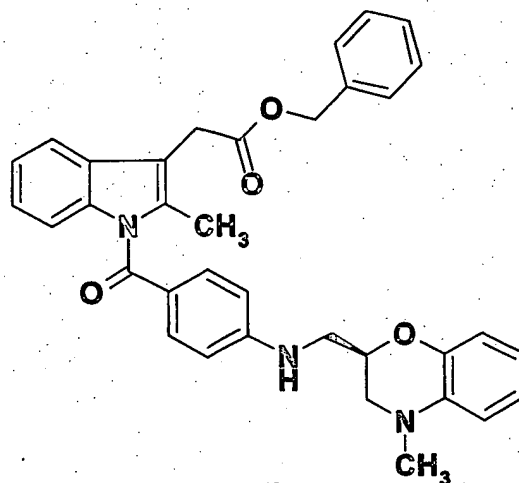
5 酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=7：3) にて精製した後、酢酸エチル-ヘキサンにて洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.0 g) を得た。

10 TLC : R_f 0.18 (酢酸エチル：ヘキサン=3：7) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.59, 7.50, 7.38-7.26, 7.17-7.00, 6.66, 5.14, 4.25-4.15, 3.76, 2.42。

実施例 7 : ベンジル (2-メチル-1-(4-(((2R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メチル) アミノ) ベンゾイル) -1H-インドール-3-イル) アセテート

15

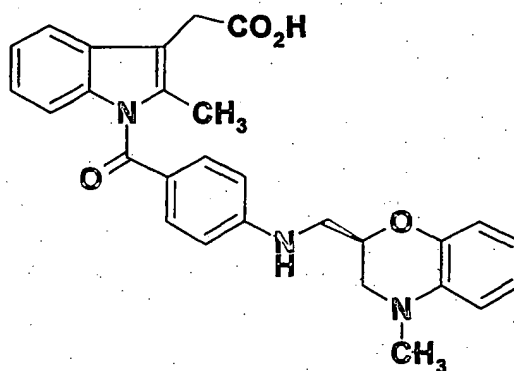


参考例 1 4 で製造した化合物 (494 mg) および参考例 1 2 で製造した
化合物 (220 mg) を塩化メチレン (6 mL) - 酢酸 (1 mL) に溶解し、
室温にて 20 分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナト
5 リウム (509 mg) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物に酢
酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素
ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウ
ムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 7 : 3) にて精製して、以下
10 の物性値を有する本発明化合物 (270 mg) を得た。

TLC : R_f 0.63 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.62, 7.50, 7.38-7.26, 7.17-7.00, 6.93-6.81, 6.71, 6.63,
5.14, 4.78-4.66, 4.56-4.46, 3.77, 3.60-3.44, 3.30, 3.18, 2.90, 2.42。

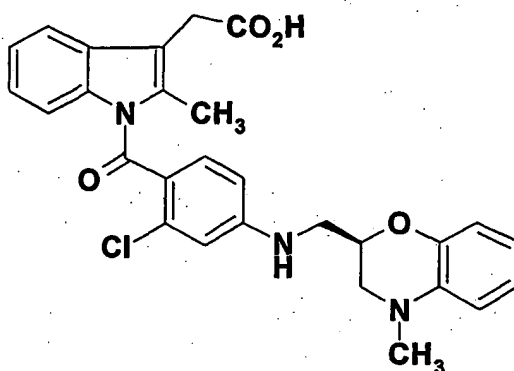
15 実施例 8 : (2-メチル-1-(4-(((2R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メチル)アミノ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル)酢酸



実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 7 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 T L C : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.64, 7.51, 7.20-7.10, 7.10-7.00, 6.92-6.78, 6.74-6.58, 4.80-4.66, 4.56-4.43, 3.76, 3.56-3.44, 3.30, 3.18, 2.90, 2.44。

- 10 実施例 9 : (1 - (2 - クロロ - 4 - (((2 R) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジーン - 2 - イル) メチル) アミノ) ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

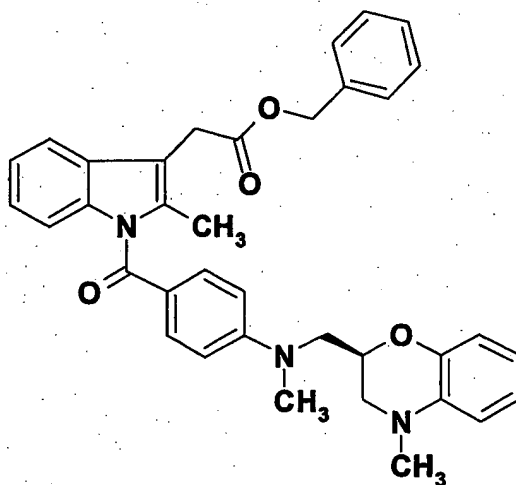


- 15 4 - ニトロベンゾイルクロリドの代わりに相当する酸クロリドを用いて、
 参考例 13 → 参考例 14 → 実施例 7 → 実施例 8 と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.48, 7.34-7.04, 6.93-6.79, 6.75-6.66, 6.56, 4.70-4.56, 4.56-4.45, 3.72, 3.55-3.36, 3.30, 3.17, 2.90, 2.36.

- 5 実施例 10 : ペンジル (2-メチル-1-(4-(メチル((2R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを-2-イル)メチル)アミノ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル)アセテート

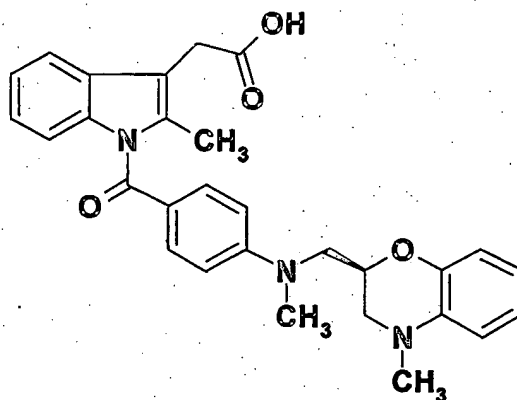


- 実施例 7 で製造した化合物 (100 mg) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (8 mg) を加え、0℃にて20分間
 10 攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (0.012 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 15 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 7 : 3) にて精製して、本発明化合物 (10 mg) を得た。

TLC : R f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2)。

実施例 11 : (2-メチル-1-(4-(メチル((2R)-4-メチル

－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾキサジン－2－イル) メチル)
アミノ) ベンゾイル) －1H－インドール－3－イル) 酢酸



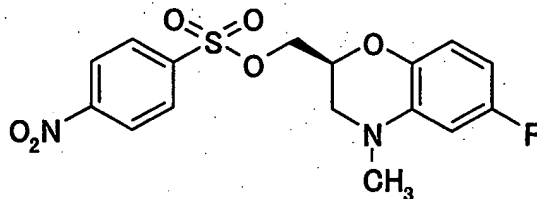
実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 10 で製造した化合物を用
5 いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する本発
明化合物を得た。

TLC : R_f 0.63 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.71-7.56, 7.51, 7.19-7.00, 6.92-6.60, 4.60-4.52, 3.75,
3.80-3.62, 3.28, 3.16, 3.06, 2.87, 2.43。

10

実施例 12 : [(2S) －6－フルオロ－4－メチル－3, 4－ジヒドロ－
2H－1, 4－ベンゾキサジン－2－イル] メチル 4－ニトロベンゼンス
ルホネート



15

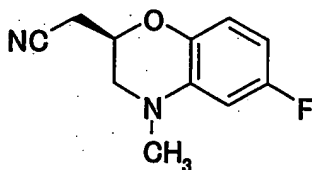
アルゴン雰囲気下、[(2S) －6－フルオロ－4－メチル－3, 4－ジ
ヒドロ－2H－1, 4－ベンゾキサジン－2－イル] メタノール (1 g ; 2
－フルオロアニリンの代わりに 2, 5－ジフルオロアニリンを用いて、参考

例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 と同様の操作を行って製造した。) お
 よびトリエチルアミン (1.8 mL) を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、氷
 冷下 4-ニトロベンゼンスルホニル クロリド (1.1 g) を加え、室温で 1 時
 間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N
 5 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮
 した。得られた固体を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄して、以下の
 物性値を有する標題化合物 (1.5 g) を得た。

TLC : R_f 0.46 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.40, 8.12, 6.51, 6.23 - 6.40, 4.40 - 4.49, 4.30, 4.29, 3.27,
 10 3.10 - 3.18, 2.84。

実施例 13 : [(2R) - 6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-
 2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル] アセトニトリル

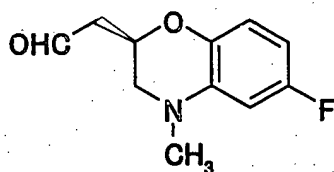


15 アルゴン雰囲気下、実施例 12 で製造した化合物 (1.5 g) およびシアン化
 カリウム (766 mg) をジメチルスルホキシド (20 mL) に溶解し、室
 温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機
 層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 :
 20 2) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (357 mg) を得た。

TLC : R_f 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 6.72, 6.29 - 6.46, 4.45 - 4.58, 3.37, 3.20, 2.90, 2.66 - 2.86。

実施例 14 : [(2R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 2 - イル] アセトアルデヒド

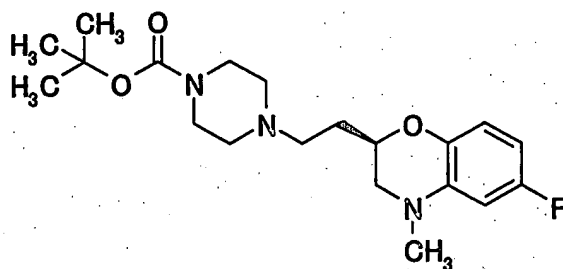


- アルゴン雰囲気下、実施例 13 で製造した化合物 (350mg) をテトラ
 5 ヒドロフラン (5mL) に溶解し、 -78°C でジイソブチルアルミニウムヒ
 ドリド (0.95Mヘキサン溶液、1.97mL) を滴下し、2時間攪拌した。反応混
 合物にメタノールおよび水を 0°C で加え、室温で30分間攪拌した。反応混
 合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩
 10 水で洗浄後濃縮して、実施例 13 で製造した化合物と、以下の物性値を有す
 る標題化合物の混合物 (1 : 2、290mg) を得た。

TLC : R_f 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.87, 6.67, 6.24 - 6.45, 4.62 - 4.78, 3.31, 3.09, 2.87, 2.65
 - 2.88。

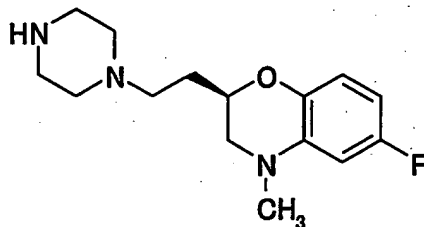
- 15 実施例 15 : tert-ブチル 4 - { 2 - [(2R) - 6 - フルオロ - 4 -
 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 2 - イル]
 エチル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート



アルゴン雰囲気下、実施例 13 で製造した化合物と実施例 14 で製造した

- 化合物の混合物（1：2、290mg）およびtert-ブチル ピペラジ
ン-1-カルボキシレート（172mg）をN，N-ジメチルホルムアミド
（3mL）に溶解し、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド（391m
g）を室温に加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水に
5 あけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水
硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：2→メタノール：クロロホルム=1：
19）で精製して、以下の物性値を有する標題化合物（256mg）を得た。
TLC：Rf 0.31（メタノール：クロロホルム=1：19）；
10 ¹H-NMR（CDCl₃）：δ 6.66, 6.24 - 6.40, 4.14 - 4.25, 3.31 - 3.57, 3.22, 3.05, 2.86,
2.47 - 2.66, 2.41, 1.66 - 1.94, 1.46。

実施例16：（2R）-6-フルオロ-4-メチル-2-（2-ピペラジン
-1-イルエチル）-3，4-ジヒドロ-2H-1，4-ベンゾキサジン



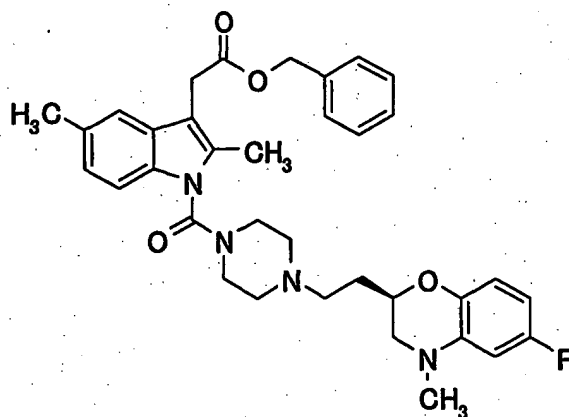
15

- 実施例15で製造した化合物（256mg）を酢酸エチル（2mL）に溶
解し、4N塩化水素/酢酸エチル溶液（2mL）を加え、室温で6時間攪拌
した。反応混合物を40℃で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネ
シウムで乾燥し、濃縮して以下の物性値を有する標題化合物（144mg）
20 を得た。

¹H-NMR（CDCl₃）：δ 6.66, 6.24 - 6.40, 4.14 - 4.24, 3.22, 3.16, 3.05, 2.93 - 3.01,

2.86, 2.44 - 2.68, 1.66 - 1.95。

実施例 17 : ベンジル {1 - [(4 - {2 - [(2R) - 6 - フルオロ -
4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 2 - イル]
5 エチル} ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 2, 5 - ジメチル - 1H -
インドール - 3 - イル} アセテート



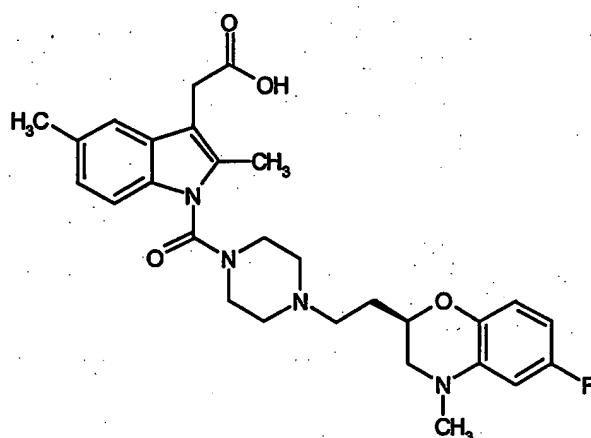
アルゴン雰囲気下、ベンジル (2, 5 - ジメチル - 1H - インドール - 3
- イル) アセテート (167 mg ; 2 - (2 - メチルインドール - 3 - イル)
10 酢酸の代わりに 2 - (2, 5 - ジメチルインドール - 3 - イル) 酢酸を用い
て、参考例 9 と同様の操作を行って製造した。) および N, N' - カルボニ
ルジイミダゾール (97 mg) をアセトニトリル (2 mL) に溶解し、反応
混合物を 60℃ で 20 時間攪拌した。反応混合物に、実施例 16 で製造した
化合物 (144 mg) のアセトニトリル溶液 (2 mL) を室温に加え、10
15 0℃ で 10 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈
後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機
層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エ
チル) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (87 mg) を得た。

TLC : R_f 0.23 (酢酸エチル) ;

20 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.23 - 7.39, 7.16, 7.01, 6.65, 6.25 - 6.40, 5.11, 4.14 - 4.26,

3.70, 3.36 - 3.65, 3.21, 3.05, 2.86, 2.49 - 2.66, 2.34 - 2.49, 2.40, 1.65 - 1.94。

実施例 18 : {1 - [(4 - {2 - [(2R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル
- 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 2 - イル] エチル}
5 - 1 - ピペラジニル) カルボニル] - 2, 5 - ジメチル - 1H - インドール
- 3 - イル} 酢酸

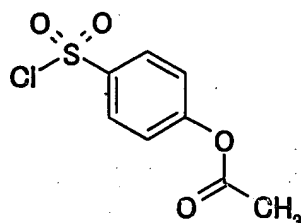


実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 17 で製造した化合物を用
いて、実施例 2 と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を
10 得た。

TLC : R_f 0.40 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

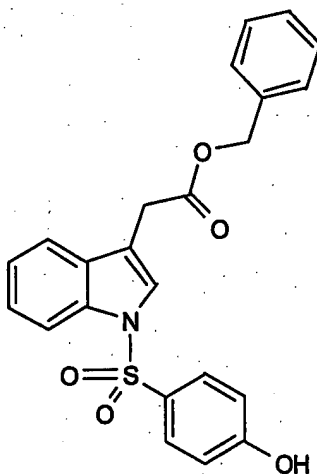
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.30, 7.10, 6.93, 6.64, 6.32, 4.18, 3.65, 3.63, 3.20, 3.03,
2.85, 2.74, 2.40, 2.38, 1.95。

15 参考例 15 : 4 - (クロロスルホニル) フェニル アセテート



- 4-ヒドロキシベンゼンスルホン酸 (6 g) のピリジン (20 mL) 溶液に、無水酢酸 (20 mL) を室温に加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。析出した固体をろ取し、ヘキサンで洗浄した。この固体のN, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、塩化チオニル (5 mL) を0℃で滴下し、
- 5 反応混合物を0℃で1時間撹拌した。反応混合物に氷水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (5.8 g) を得た。
- TLC : R_f 0.55 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7) ;
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.07, 7.37, 2.36.

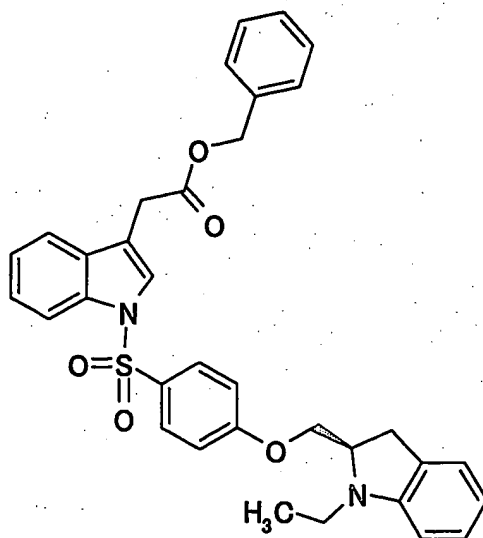
参考例16 : ベンジル {1-[(4-ヒドロキシフェニル) スルホニル]-1H-インドール-3-イル} アセテート



- 15 参考例15で製造した化合物 (650 mg) およびベンジル 1H-インドール-3-イルアセテート (478 mg ; 2-(2-メチルインドール-3-イル) 酢酸の代わりに2-(インドール-3-イル) 酢酸を用いて、参考例9と同様の操作を行って製造した。) の塩化メチレン (4 mL) 溶液に、室温で20N水酸化ナトリウム水溶液 (0.46 mL) およびテトラブチルアンモ

- ニウムクロリド (51 mg) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、ピペリジン (1.5 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に2N塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1→4：1→7：3) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (300 mg) を得た。
- 10 TLC : R_f 0.14 (酢酸エチル：ヘキサン=3：7) ;
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.96, 7.72, 7.55, 7.46, 7.38-7.27, 7.22, 6.72, 5.58, 5.15, 3.74。

- 実施例19：ベンジル {1-[(4-{[(2R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル]メトキシ}フェニル)スルホニル]-1H-インドール-3-イル} アセテート
- 15

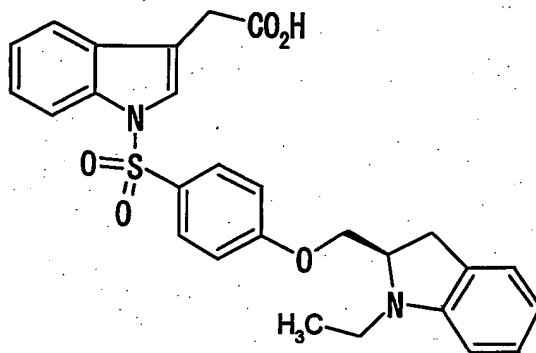


参考例11で製造した化合物の代わりに参考例16で製造した化合物を用

い、2-(2-ブトキシエトキシ)エタノールの代わりに[(2R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル]メタノールを用いて、実施例4と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

5 TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル:ヘキサン=3:7)。

実施例20: {1-[(4-{[(2R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル]メトキシ}フェニル)スルホニル]-1H-インドール-3-イル}酢酸



10

実施例1で製造した化合物の代わりに、実施例19で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作を行って、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.97, 7.82, 7.59, 7.50, 7.37-7.21, 7.10-7.00, 6.89, 6.63, 6.43, 4.26-3.96, 3.74, 3.40-3.10, 2.79, 1.10。

実施例21(1)～実施例21(5)

2-(2-メチルインドール-3-イル)酢酸または相当するカルボン酸
20 誘導体、および参考例8で製造した化合物に相当する酸ハライド誘導体を用

いて、参考例 9 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

5 実施例 2 1 (1) : [2-メチル-1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-{[(2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル]メトキシ}ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル] 酢酸

TLC : R_f 0.81 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.41, 7.19, 6.88, 6.77, 6.69, 4.66, 4.52, 3.66, 3.38, 3.30, 2.91, 2.33。

15 実施例 2 1 (2) : [1-(2-フルオロ-5-メチル-4-{[(2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル]メトキシ}ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル] 酢酸

TLC : R_f 0.46 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.49, 7.40, 7.16, 6.87, 6.70, 6.62, 4.70, 4.23, 3.73, 3.36, 2.92, 2.40, 2.23。

20 実施例 2 1 (3) : [5-フルオロ-1-(2-フルオロ-5-メチル-4-{[(2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル]メトキシ}ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル] 酢酸

TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

25 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.38, 7.15, 6.85, 6.70, 6.62, 4.70, 4.23, 3.67, 3.36, 2.92, 2.35, 2.23。

実施例 21 (4) : [1-(5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-2-イル]メトキシ}ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]

5 酢酸

TLC : R_f 0.61 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.66, 7.50, 7.17, 6.81, 4.75, 4.30, 3.73, 3.39, 2.93, 2.40.

10 実施例 21 (5) : [1-(5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-2-イル]メトキシ}ベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル] 酢酸

TLC : R_f 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.65, 7.18, 6.82, 4.74, 4.30, 3.67, 3.39, 2.92, 2.35.

15

実施例 22 (1) ~ 実施例 22 (6)

参考例 9 で製造した化合物または相当するインドール誘導体、および 2-(2-ブトキシエトキシ)エタノールの代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、参考例 10 → 参考例 11 → 実施例 4 → 実施例 2 と同様の操作に付
20 すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 22 (1) : [1-(4-{[(2R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル]メトキシ}-2,5-ジメチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル] 酢酸

25 TLC : R_f 0.50 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 5 : 5 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.48, 7.18, 7.05, 6.72, 6.65, 6.47, 4.17, 3.72, 3.38, 2.89,

2.34, 2.27, 2.14, 1.18。

実施例 22 (2) : [1 - (4 - { [(2R) - 1 - エチル - 2, 3 - ジヒ
ドロ - 1H - インドール - 2 - イル] メトキシ } - 2, 5 - ジメチルベンゾ
5 イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] 酢酸
TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル : ヘキサン : 酢酸 = 5 : 5 : 1) ;
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.07, 6.78, 6.72, 6.66, 6.47, 4.16, 3.67, 3.38, 2.89, 2.30,
2.26, 2.14, 1.18。

10 実施例 22 (3) : [1 - (4 - { [(2R) - 1 - エチル - 2, 3 - ジヒ
ドロ - 1H - インドール - 2 - イル] メトキシ } - 3 - メチルベンゾイル)
- 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] 酢酸
TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.56, 7.06, 6.65, 4.92, 4.20, 3.75, 3.40, 2.96, 2.42, 2.23,
15 1.16。

実施例 22 (4) : [1 - (4 - { [(2R) - 1 - エチル - 2, 3 - ジヒ
ドロ - 1H - インドール - 2 - イル] メトキシ } - 3 - メチルベンゾイル)
- 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] 酢酸
20 TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.55, 7.12, 6.96, 6.68, 4.92, 4.25, 3.67, 3.40, 2.96, 2.37,
2.22, 1.16。

実施例 22 (5) : [1 - (4 - { [(2R) - 1 - エチル - 2, 3 - ジヒ
25 ドロ - 1H - インドール - 2 - イル] メトキシ } - 2, 3 - ジメチルベンゾ
イル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] 酢酸

TLC : R f 0.56 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.47, 7.10, 6.66, 4.15, 3.70, 3.35, 2.90, 2.31, 2.24, 2.19, 1.16.

- 5 実施例 22 (6) : [1 - (4 - { [(2R) - 1 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 2 - イル] メトキシ } - 2, 3 - ジメチルベンゾイル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] 酢酸

TLC : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.17, 6.74, 6.47, 4.15, 3.66, 3.39, 2.90, 2.22, 1.16.

10

製剤例 1 :

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の標記発明化合物を含有する直径 6 mm、厚さ 2 mm、重さ 100 mg の錠剤 100 錠を得た。

- 15 ・ (2 - メチル - 1 - ((6 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - ピリジニル) カルボニル) - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸 5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1 g
- 20 ・ 微結晶セルロース 4.7 g

製剤例 2 :

- 以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により脱塵ろ過後、加熱滅菌あるいはろ過滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。
- 25

- ・ (2-メチル-1-((6-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-ピリジニル)カルボニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸2.0 g
- ・マンニトール 20 g
- 5 ・蒸留水1000ml

産業上の利用可能性

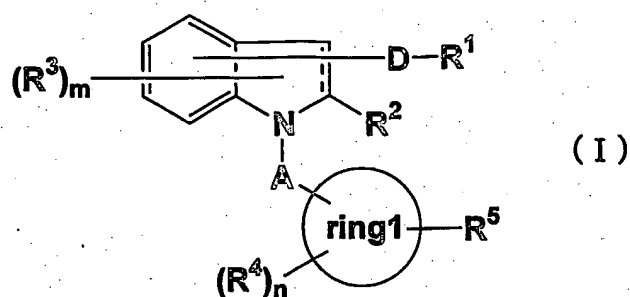
- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、CRTH2受容体に結合し、拮抗するため、アレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の
- 10 予防および／または治療に有用であると考えられる。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用である。

- また、一般式 (I) で示される化合物はDP受容体にも結合し、拮抗するため、アレルギー性疾患（例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、
- 25 全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、

- 鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および／または治療に有用である。
- 5

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



5 (式中、

R^1 は (1) $-COR^6$ 基、または (2) $-CH_2OR^7$ 基を表わし、

R^6 は (1)水酸基、(2)C 1～6 アルコキシ基、(3) $-NR^8R^9$ 基、(4)フェニル基で置換されたC 1～6 アルコキシ基、または (5)C 2～6 アルケニルオキシ基を表わし、

10 R^7 は (1)水素原子、または (2)C 2～6 アシル基を表わし、

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～6 アルキル基、または (3) $-SO_2R^{10}$ 基を表わし、

R^{10} は (1)C 1～6 アルキル基、(2)炭素環-1、または (3)ヘテロ環-1を表わし、

15 D は (1)単結合、(2)C 1～6 アルキレン基、(3)C 2～6 アルケニレン基、または (4) $-O-(C 1～6 \text{ アルキレン})-$ 基を表わし、

R^2 は (1)C 1～6 アルキル基、(2)C 1～6 アルコキシ基、(3)ハロゲン原子、(4)トリハロメチル基、(5)シアノ基、(6)水酸基、または (7)水素原子を表わし、

R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～6 アルキル基、
20 (3)C 1～6 アルコキシ基、(4)C 1～6 アルコキシ基で置換されたC 1～6 アルキル基、(5)ハロゲン原子、(6)ニトロ基、(7) $-NR^{11}R^{12}$ 基、(8)トリハロメチル基、(9)シアノ基、(10)水酸基、または (11)トリハロメトキシ基を表わし、

R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～6アルキル基を表わし、

m は1～3の整数または4であり、

n は1～4の整数であり、

5 R^5 は R^{5-1} 、 R^{5-2} 、 R^{5-3} 、 R^{5-4} 、 R^{5-5} または R^{5-6} を表わし、

R^{5-1} は  を表わし、

R^{5-2} は (1) 1～5個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 1～15アルキル基（アルキル基はC 1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび $-NR^{13}R^{14}$ 基（基中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して水素原子、C 1～6アルキル基、C 2～6アルケニル基、フェニル基、ベンゾイル基、ナフチル基、C 1～6アルキル基によって置換されたフェニル基、またはフェニル基もしくはシアノ基によって置換されたC 1～6アルキル基を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよい）、(2) 1～5個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 2～15アルケニル基（アルケニル基はC 1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび $-NR^{13}R^{14}$ 基（基中、 R^{13} および R^{14} は前記と同じ意味を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよい）、または(3) 1～5個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 2～15アルキニル基（アルキニル基はC 1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび $-NR^{13}R^{14}$ 基（基中、 R^{13} および R^{14} は前記と同じ意味を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよい）を表わし（ただし、後記 R^{5-3} 、および R^{5-5} が表わす基を除く。）、

R^{5-3} は (1) C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、または
25 (2) C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルコキシ基を表わし、

- R⁵⁻⁴は (1)必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～4個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC1～15アルキル基（アルキル基はC1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび-NR¹⁵R¹⁶基（基中、R¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して水素原子、C1～6アルキル基、C2～6アルケニル基、フェニル基、ベンゾイル基、ナフチル基、C1～6アルキル基によって置換されたフェニル基、またはフェニル基もしくはシアノ基によって置換されたC1～6アルキル基を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a)C1～6アルキル基、(b)C1～6アルコキシ基
- 5 10 で置換されたC1～6アルキル基、(c)炭素環-4、(d)ヘテロ環-4、(e)炭素環-4で置換されたC1～6アルキル基、または (f)ヘテロ環-4で置換されたC1～6アルキル基によって置換されてもよい)、(2)必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～4個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC2～15アルケニル基（アルケニル基は
- 15 C1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび-NR¹⁵R¹⁶基（基中、R¹⁵およびR¹⁶は前記と同じ意味を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a)C1～6アルキル基、(b)C1～6アルコキシ基で置換されたC1～6アルキル基、(c)炭素環-4、(d)ヘテロ環-4、(e)炭素環-4で置換されたC1～6
- 20 アルキル基、または (f)ヘテロ環-4で置換されたC1～6アルキル基によって置換されてもよい)、または (3)必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～4個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC2～15アルキニル基（アルキニル基はC1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび-NR¹⁵R¹⁶基（基中、R¹⁵およびR¹⁶は前記と同じ意味を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a)C1～6アルキル基、(b)C
- 25

1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(c)炭素環－4、(d)ヘテロ環－4、(e)炭素環－4で置換されたC 1～6アルキル基、または(f)ヘテロ環－4で置換されたC 1～6アルキル基によって置換されてもよい)を表わし、

- 5 R⁵⁻⁶は (1)C 1～15アルキル基、(2)C 1～15アルコキシ基、(3)カルボキシル基、(4)C 1～4アルコキシカルボニル基、(5)トリハロメチル基、または(6)C 1～4アルキルチオ基を表わし、

R⁵⁻⁶は (1)ハロゲン原子、(2)アミノ基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、または(5)水酸基を表わし、

- 10 GはG¹またはG²を表わし、

G¹は (1)単結合、(2)1～2個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよいC 1～6アルキレン基 (アルキレン基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよい)、(3)1～2個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよいC 2～6アルケニレン基 (アルケニレン

- 15 基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよい)、(4)－CO NR¹⁷－基、(5)－NR¹⁸CO－基、(6)－SO₂NR¹⁹－基、(7)－NR²⁰SO₂－基、または(8)－N=N－基を表わし、

G²は (1)必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよいC 1～6アルキレ

- 20 ン基 (アルキレン基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a)C 1～6アルキル基、(b)C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(c)炭素環－5、(d)ヘテロ環－5、(e)炭素環－5で置換されたC 1～6アルキル基、または(f)ヘテロ環－5で置換されたC 1～6アルキル基によって置換されてもよい)、または(2)必ず1

- 25 つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよいC 2～6アルケニレン基 (アルケ

ニレン基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a)C 1～6アルキル基、(b)C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(c)炭素環-5、(d)ヘテロ環-5、(e)炭素環-5で置換されたC 1～6アルキル基、または (f)ヘテロ環-5で置換されたC 1～6アルキル基によって置換されてもよい) を表わし、
 5 R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹およびR²⁰はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～6アルキル基を表わし、

ring1 は (1)炭素環-2、または (2)ヘテロ環-2を表わし、

ring2 は (1)炭素環-3、または (2)ヘテロ環-3を表わし、

- 10 炭素環-1、炭素環-2、炭素環-3、炭素環-4、および炭素環-5はそれぞれ独立して、一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリールを表わし、
 ヘテロ環-1、ヘテロ環-2、ヘテロ環-3、ヘテロ環-4、およびヘテロ環-5はそれぞれ独立して、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、
 炭素環-1、炭素環-2、炭素環-3、炭素環-4、炭素環-5、ヘテロ環-1、ヘテロ環-2、ヘテロ環-3、ヘテロ環-4、およびヘテロ環-5はそれぞれ独立して、(1)C 1～6アルキル基、(2)C 1～10アルコキシ基、(3)
 15 C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(4)ハロゲン原子、(5)水酸基、(6)トリハロメチル基、(7)ニトロ基、(8)-NR²¹R²²基、(9)フェニル基、(10)フェノキシ基、(11)オキソ基、(12)C 2～6アシル基、(13)シアノ基、および(14)-SO₂R²³基から選択される1～5個の基で置換されてもよく、
 20 R²¹およびR²²はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～6アルキル基を

表わし、

R^{23} はC 1～6アルキル基を表わし、

Aは (1)カルボニル基、(2) $-S(O)_p$ 基、(3) G^1 、または (4) G^2 を表わし、
 p は0または1～2の整数であり、

5 \equiv は (1)一重結合、または (2)二重結合を表わす。

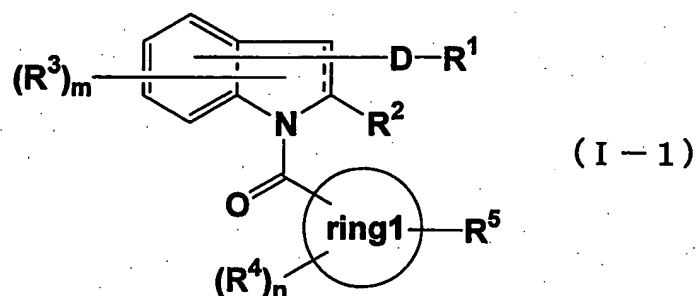
ただし、以下の(1)および(2)の化合物を除く；

(1) 2- (1- (4-ベンジルオキシベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチルエステル、

(2) 2- (1- (4-フェニルベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチルエステル。)

10 で示されるインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

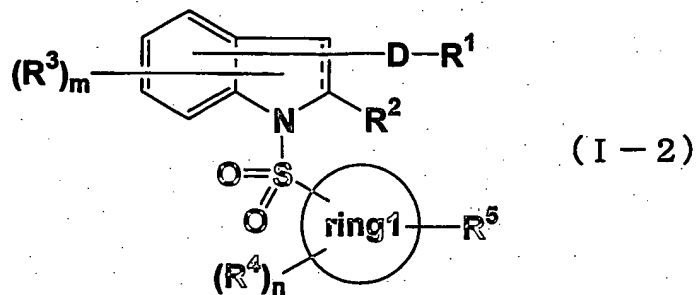
2. 一般式 (I-1)



(式中、すべての記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)

15 で示される請求の範囲1記載のインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

20 3. 一般式 (I-2)

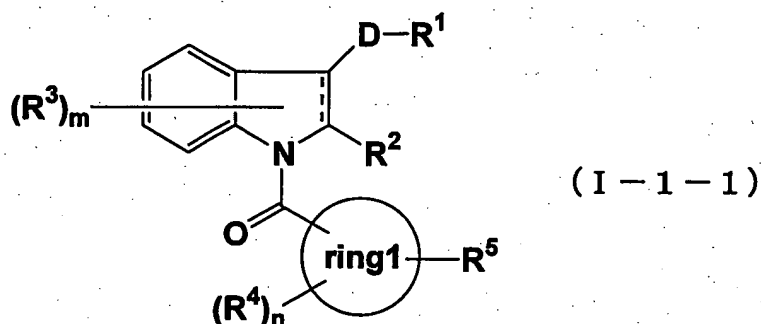


(式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。)

で示される請求の範囲 1 記載のインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

5

4. 一般式 (I-1-1)

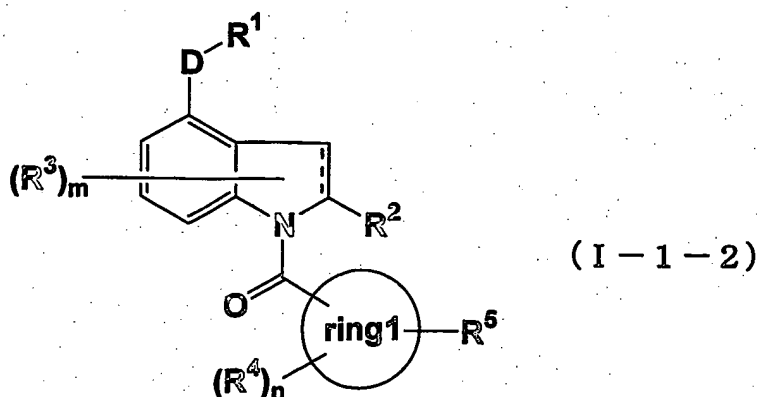


(式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。)

で示される請求の範囲 2 記載のインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

10

5. 一般式 (I-1-2)



(式中、すべての記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)

で示される請求の範囲2記載のインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

5

6. 一般式(I-1-1)において、 R^2 が(1) C1~6アルキル基、(2) C1~6アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) トリハロメチル基、(5) シアノ基、または(6) 水酸基である請求の範囲4記載のインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

10

7. 一般式(I-1-1)において、 R^2 が水素原子である請求の範囲4記載のインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

15

8. **ring1**がベンゼン環である請求の範囲6記載のインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

20 9. R^5 が R^{5-1} を表わし、かつGが G^2 を表わす請求の範囲8記載のインド

ール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

10. R⁵がR⁵⁻²である請求の範囲8記載のインドール誘導体化合物、その
5 塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

11. R⁵がR⁵⁻⁴である請求の範囲8記載のインドール誘導体化合物、その
塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

10 12. (1)R⁵がR⁵⁻¹を表わし、かつGがG¹を表わすか、または (2)R⁵⁻³である請求の範囲8記載のインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

13. (1) (5-クロロ-1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,
15 4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸、
(2) (1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)酢酸、
20 (3) (1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸、
(4) (1-(2-クロロ-4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,
25 4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)酢酸、
(5) (5-クロロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,

- 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -
3-メチルベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸、
- (6) (1- (4- (((2S) -6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒド
ロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -2, 5-ジ
5 メチルベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸、
- (7) (5-フルオロ-1- (4- (((2S) -6-フルオロ-4-メチル-
3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ)
-2, 5-ジメチルベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イ
ル) 酢酸、
- 10 (8) (1- (4- (((2S) -4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H
-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -3-メチルベンゾイ
ル) -2, 5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸、
- (9) (1- (4- (((2S) -4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H
-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -2-メチルベンゾイ
15 ル) -5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸、
- (10) (5-クロロ-1- (4- (((2S) -6-フルオロ-4-メチル-3,
4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -
2, 5-ジメチルベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル)
酢酸、
- 20 (11) (1- (4- (((2S) -6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒド
ロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -2, 5-ジ
メチルベンゾイル) -2, 5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢
酸、
- (12) (1- (4- (((2S) -4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H
-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -2, 5-ジメチルベ
25 ンゾイル) -5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢

酸、および

(13) (1 - (4 - ((2S) - 4, 6 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) - 2, 5 - ジメチルベンゾイル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸

- 5 からなる群から選ばれる請求の範囲 12 記載のインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ

14. **ring1** が炭素環 - 2 (ただしベンゼン環を除く。) を表わし、R⁵

- 10 がR⁵⁻¹、R⁵⁻²、R⁵⁻³、またはR⁵⁻⁴である請求の範囲 6 記載のインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

15. **ring1** がヘテロ環 - 2 を表わし、R⁵ がR⁵⁻¹、R⁵⁻²、R⁵⁻³、または

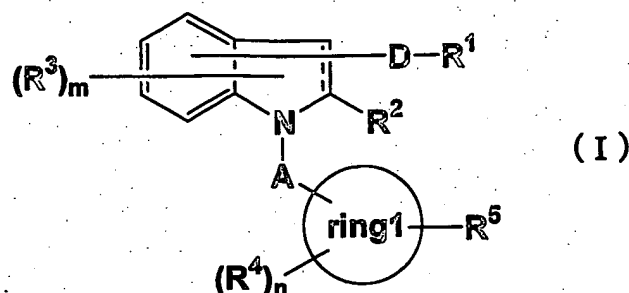
- 15 R⁵⁻⁴である請求の範囲 6 記載のインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ。

16. 請求の範囲 1 記載のインドール誘導体化合物、2 - (1 - (4 - ベンジルオキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸・メチルエステル、または2 - (1 - (4 - フェニルベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - メトキシインドール - 3 - イル) 酢酸・メチルエステル、
20 その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するCRTH2受容体拮抗剤。

17. 請求の範囲 4 記載の化合物を有効成分として含有する請求の範囲 1
25 6 記載のCRTH2受容体拮抗剤。

18. 請求の範囲1記載の化合物、2-(1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル)酢酸・メチルエステル、または2-(1-(4-フェニルベンゾイル)-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル)酢酸・メチルエステル、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有するDP受容体拮抗剤。
19. 請求の範囲1記載の化合物を有効成分としてなる医薬組成物。
20. アレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、睡眠または血小板凝集に関する疾患の予防および/または治療剤である請求の範囲19記載の医薬組成物。
21. 請求の範囲1記載のインドール誘導体化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグと、DP受容体拮抗薬、抗ヒスタミン薬、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサンA₂受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ステロイド薬、 α アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、および一酸化窒素合成酵素阻害薬から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬。

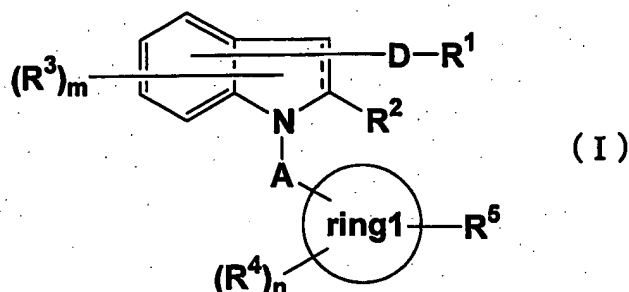
22. 一般式 (I)



(式中、すべての記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)

- 5 示されるインドール誘導体化合物、2-(1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチルエステル、2-(1-(4-フェニルベンゾイル)-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチルエステル、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物
- 10 に投与することを特徴とする該哺乳動物におけるCRTH2受容体を拮抗する方法。

23. CRTH2受容体拮抗剤を製造するための一般式 (I)



- 15 (式中、すべての記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)

示されるインドール誘導体化合物、2-(1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチル

エステル、2-（1-（4-フェニルベンゾイル）-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル）酢酸・メチルエステル、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D209/26, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 411/12, 413/06,
413/12, 413/14, A61K31/405, 31/422, 31/4439, 31/4709, 31/538,
45/06, 31/423, (continue to extra sheet.)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D209/26, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 411/12, 413/06,
413/12, 413/14, A61K31/405, 31/422, 31/4439, 31/4709, 31/538,
45/06, 31/423, (continue to extra sheet.)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/022813 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 March, 2003 (20.03.03), (Family: none)	1-21, 23
X	WO 01/66520 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 September, 2001 (13.09.01), & CA 2402174 A & AU 4106801 A & NO 20024281 A & EP 1262475 A	1-21, 23
X	EP 1170594 A2 (Pfizer Products Inc.), 09 January, 2002 (09.01.02), & US 2002/22218 A1 & JP 2002-98702 A	1-21, 23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 April, 2004 (13.04.04)

Date of mailing of the international search report
27 April, 2004 (27.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002813

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
It pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002813

Claim 1 involves a great number of compounds. However, only small part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed in the meaning within PCT Article 5.

Such being the case, the search was made mainly on the part supported and disclosed in the description, i.e., EXAMPLES.

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61P1/04, 1/16, 7/00, 7/02, 9/00, 11/00, A61P11/00, 11/02, 11/06, 11/08, 17/00, 17/04, 17/10, 19/02, 25/06, 25/20, 27/02, 27/12, 27/14, 27/16, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61P1/04, 1/16, 7/00, 7/02, 9/00, 11/00, A61P11/00, 11/02, 11/06, 11/08, 17/00, 17/04, 17/10, 19/02, 25/06, 25/20, 27/02, 27/12, 27/14, 27/16, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D209/26, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 411/12, 413/06, 413/12, 413/14, A61K31/405, 31/422, 31/4439, 31/4709, 31/538, 45/06, 31/423, A61P1/04, 1/16, 7/00, 7/02, 9/00, 11/00, A61P11/00, 11/02, 11/06, 11/08, 17/00, 17/04, 17/10, 19/02, 25/06, 25/20, 27/02, 27/12, 27/14, 27/16, 29/00 (補充欄に続く)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D209/26, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 411/12, 413/06, 413/12, 413/14, A61K31/405, 31/422, 31/4439, 31/4709, 31/538, 45/06, 31/423, A61P1/04, 1/16, 7/00, 7/02, 9/00, 11/00, A61P11/00, 11/02, 11/06, 11/08, 17/00, 17/04, 17/10, 19/02, 25/06, 25/20, 27/02, 27/12, 27/14, 27/16, 29/00 (補充欄に続く)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 03/022813 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003.03.20 (ファミリーなし)	1-21, 23
X	WO 01/66520 A1 (小野薬品工業株式会社) 2001.09.13 & CA 2402174 A & AU 4106801 A & NO 20024281 A & EP 1262475 A	1-21, 23
X	EP 1170594 A2 (Pfizer Products Inc.) 2002.01.09 & US 2002/22218 A1 & JP 2002-98702 A	1-21, 23

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 04. 2004

国際調査報告の発送日

27. 4. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4 P

8519

電話番号: 03-3581-1101 内線 3452

A. 発明の属する分野の分類 の続き
Int.Cl⁷ 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野 の続き
Int.Cl⁷ 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

請求の範囲1は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、実施例を中心に行った。

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
ヒトの治療方法に係る発明である。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

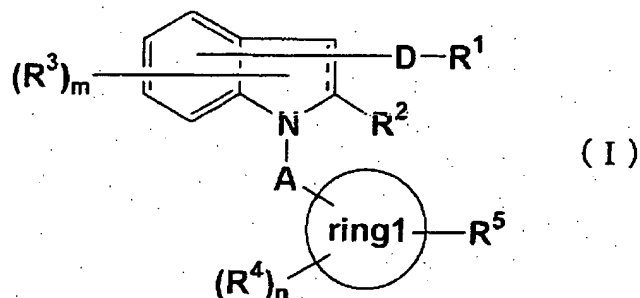
1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

ABSTRACT

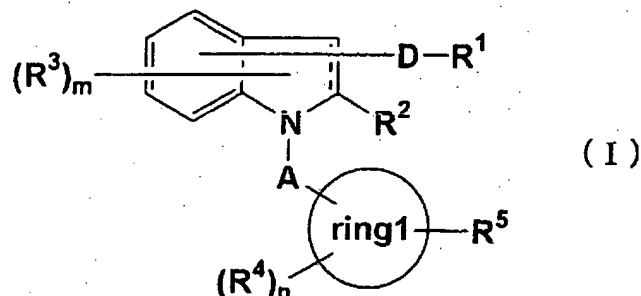
An indole derivative compound represented by formula (I)



(wherein the symbols in the formula are as mentioned in the specification) and a salt thereof. Since the compounds represented by formula (I) binds to PGD₂ receptors and shows antagonistic activity, they are believed to be useful for prevention and/or treatment of diseases such as allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, systemic mast cell activating disorder, anaphylaxis shock, airway contraction, urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis, urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleep disorder) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, autoimmune disease, chronic articular rheumatism, pleuritis, ulcerative colitis and irritable bowel syndrome.

CLAIMS

1. A indole derivative compound represented by formula (I)



wherein R^1 represents (1) $-\text{COR}^6$ or (2) $-\text{CH}_2\text{OR}^7$;

R^6 represents (1) hydroxy, (2) C1-6 alkoxy, (3) $-\text{NR}^8\text{R}^9$, (4) C1-6 alkoxy substituted with phenyl or (5) C2-6 alkenyloxy;

R^7 represents (1) a hydrogen atom or (2) C2-6 acyl;

R^8 and R^9 each independently represents (1) a hydrogen atom, (2) C1-6 alkyl or (3) $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$;

R^{10} represents (1) C1-6 alkyl, (2) carbocycle-1 or (3) heterocycle-1;

D represents (1) a single bond, (2) C1-6 alkylene, (3) C2-6 alkenylene or (4) $-\text{O}-$ (C1-6 alkylene)-;

R^2 represents (1) C1-6 alkyl, (2) C1-6 alkoxy, (3) a halogen atom, (4) trihalomethyl, (5) cyano, (6) hydroxy or (7) a hydrogen atom;

R^3 and R^4 each independently represents (1) a hydrogen atom, (2) C1-6 alkyl, (3) C1-6 alkoxy, (4) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (5) a halogen atom, (6) nitro, (7) $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, (8) trihalomethyl, (9) cyano, (10) hydroxy or (11) trihalomethoxy;

R^{11} and R^{12} each independently represents a hydrogen atom or C1-6 alkyl;

m represents an integer of 1 to 3 or 4;

n represents an integer of 1 to 4;

R^5 represents R^{5-1} , R^{5-2} , R^{5-3} , R^{5-4} , R^{5-5} or R^{5-6} ;

R^{5-1} represents $-\text{G}-\text{ring2}$;

R^{5-2} represents (1) C1-15 alkyl may be substituted with 1-5 of an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkyl may be substituted with 1 to 12 substituent(s) selected from C1-6 alkoxy, a halogen atom, hydroxy, cyano, oxo and $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, in which R^{13} and R^{14} each independently represents a hydrogen atom, C1-6 alkyl, C2-6 alkenyl, phenyl, benzoyl, naphthyl, phenyl substituted with C1-6 alkyl, or C1-6 alkyl substituted with phenyl or cyano, (2) C2-15 alkenyl may be substituted with 1-5 of an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkenyl may be substituted with 1 to 12 substituent(s) selected from C1-6 alkoxy, a halogen atom, hydroxy, cyano, oxo and $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, in which R^{13} and R^{14} have the same meanings as described above, or (3) C2-15 alkynyl may be substituted with 1-5 of an oxygen

atom and/or a sulfur atom, in which the alkynyl may be substituted with 1 to 12 substituent(s) selected from C1-6 alkoxy, a halogen atom, hydroxy, cyano, oxo and $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, in which R^{13} and R^{14} have the same meanings as described above, except a group represented by R^{5-3} and R^{5-5} described below;

R^{5-3} represents (1) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy or (2) C1-6 alkoxy substituted with C1-6 alkoxy;

R^{5-4} represents (1) C1-15 alkyl which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 4 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkyl may be substituted with 1 to 12 substituent(s) selected from C1-6 alkoxy, a halogen atom, hydroxy, cyano, oxo and $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, in which R^{15} and R^{16} each independently represents a hydrogen atom, C1-6 alkyl, C2-6 alkenyl, phenyl, benzoyl, naphthyl, phenyl substituted with C1-6 alkyl, or C1-6 alkyl substituted with phenyl or cyano, and the substituted nitrogen atom may be substituted with (a) C1-6 alkyl, (b) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (c) carbocycle-4, (d) heterocycle-4, (e) C1-6 alkyl substituted with carbocycle-4 or (f) C1-6 alkyl substituted with heterocycle-4, (2) C2-15 alkenyl which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 4 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkenyl may be substituted with 1 to 12 substituent(s) selected from C1-6 alkoxy, a halogen atom, hydroxy, cyano, oxo and $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, in which R^{15} and R^{16} have the same meanings as described above, and the substituted nitrogen atom may be substituted with (a) C1-6 alkyl, (b) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (c) carbocycle-4, (d) heterocycle-4, (e) C1-6 alkyl substituted with carbocycle-4 or (f) C1-6 alkyl substituted with heterocycle-4) or (3) C2-15 alkynyl which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 4 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom (in which the alkynyl may be substituted with 1 to 12 substituent(s) selected from C1-6 alkoxy, a halogen atom, hydroxy, cyano, oxo and $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, in which R^{15} and R^{16} have the same meanings as described above, and the substituted nitrogen atom may be substituted with (a) C1-6 alkyl, (b) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (c) carbocycle-4, (d) heterocycle-4, (e) C1-6 alkyl substituted with carbocycle-4 or (f) C1-6 alkyl substituted with heterocycle-4;

R^{5-5} represents (1) C1-15 alkyl, (2) C1-15 alkoxy, (3) carboxyl, (4) C1-4 alkoxy-carbonyl, (5) trihalomethyl or (6) C1-4 alkylthio;

R^{5-6} represents (1) a halogen atom, (2) amino, (3) nitro, (4) cyano or (5) hydroxy;

G represents G^1 or G^2 ;

G^1 represents (1) a single bond, (2) C1-6 alkylene may be substituted with 1 to 2 oxygen atom and/or sulfur atom, in which the alkylene may be substituted with hydroxy or C1-4 alkoxy, (3) C2-6 alkenylene may be substituted with 1 to 2 oxygen atom and/or sulfur atom, in which the alkenylene may be substituted with hydroxy or C1-4 alkoxy, (4) $-\text{CONR}^{17}-$, (5) $-\text{NR}^{18}\text{CO}-$, (6) $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}-$, (7) $-\text{NR}^{20}\text{SO}_2-$ or (8) $-\text{N}=\text{N}-$;

G^2 represents (1) C1-6 alkylene which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 2 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkylene may be substituted with hydroxy or C1-4 alkoxy, and the

substituted nitrogen atom may be substituted with (a) C1-6 alkyl, (b) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (c) carbocycle-5, (d) heterocycle-5, (e) C1-6 alkyl substituted with carbocycle-5 or (f) C1-6 alkyl substituted with heterocycle-5, or (2) C2-6 alkenylene which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 2 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkenylene may be substituted with hydroxy or C1-4 alkoxy, and the substituted nitrogen atom may be substituted with (a) C1-6 alkyl, (b) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (c) carbocycle-5, (d) heterocycle-5, (e) C1-6 alkyl substituted with carbocycle-5 or (f) C1-6 alkyl substituted with heterocycle-5;

R^{17} , R^{18} , R^{19} and R^{20} each independently represents a hydrogen atom or C1-6 alkyl;

ring1 represents (1) carbocycle-2 or (2) heterocycle-2;

ring2 represents (1) carbocycle-3 or (2) heterocycle-3;

carbocycle-1, carbocycle-2, carbocycle-3, carbocycle-4 and carbocycle-5 each independently represents C3-15 mono-, bi- or tricyclic carboaryl which may be partially or fully saturated;

heterocycle-1, heterocycle-2, heterocycle-3, heterocycle-4 and heterocycle-5 each independently represents 3-15 membered mono-, bi- or tricyclic heteroaryl containing 1 to 5 of hetero atom which is selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom, which may be partially or fully saturated;

carbocycle-1, carbocycle-2, carbocycle-3, carbocycle-4, carbocycle-5, heterocycle-1, heterocycle-2, heterocycle-3, heterocycle-4 and heterocycle-5 each independently may be substituted with 1 to 5 of substituent(s) selected from (1) C1-6 alkyl, (2) C1-10 alkoxy, (3) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (4) a halogen atom, (5) hydroxy, (6) trihalomethyl, (7) nitro, (8) $-NR^{21}R^{22}$, (9) phenyl, (10) phenoxy, (11) oxo, (12) C2-6 acyl, (13) cyano or (14) $-SO_2R^{23}$;

R^{21} and R^{22} each independently represents a hydrogen atom or C1-6 alkyl;

R^{23} represents C1-6 alkyl;

A represents (1) carbonyl, (2) $-S(O)_p-$, (3) G^1 or (4) G^2 ;

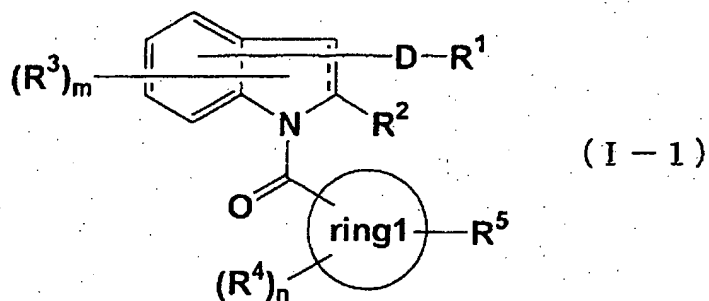
p represents 0 or an integer of 1 to 2;

----- represents (1) a single bond or (2) a double bond;

except for compounds of (1) and (2);

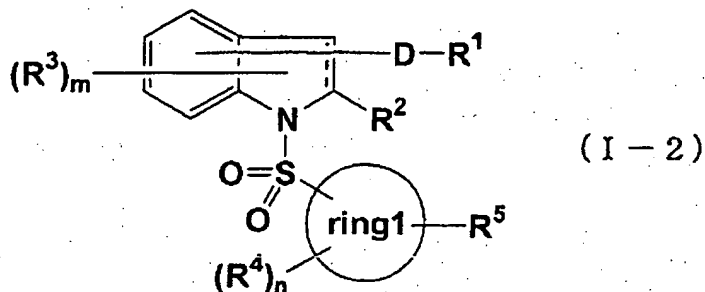
- (1) 2-(1-(4-benzyloxybenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl ester,
- (2) 2-(1-(4-phenylbenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl ester), a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

2. The indole derivative compound according to claim 1, which is represented by formula (I-1)



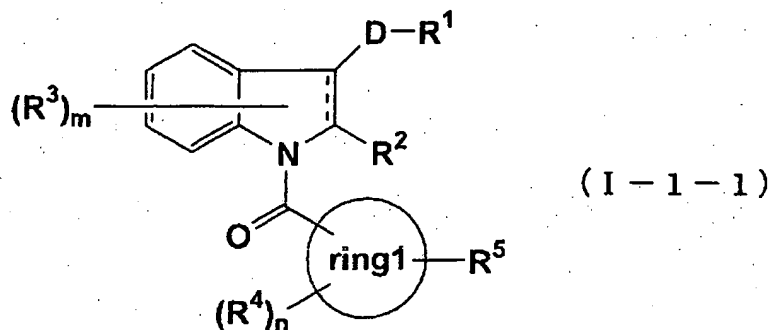
wherein all symbols have the same meanings as described in claim 1,
a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

3. The indole derivative compound according to claim 1, which is represented by formula (I-2)



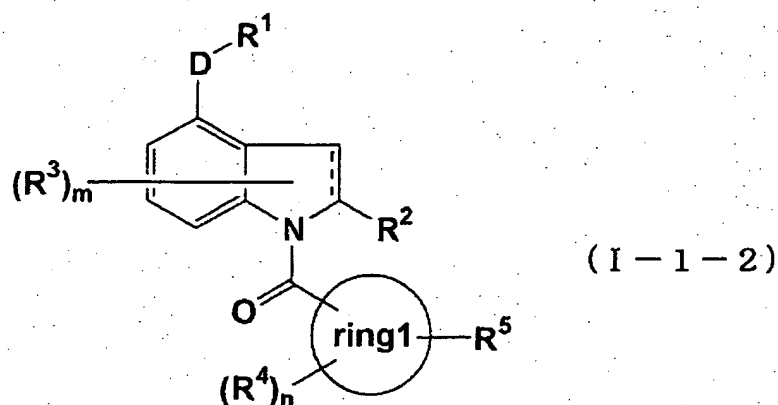
wherein all symbols have the same meanings as described in claim 1,
a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

4. The indole derivative compound according to claim 2, which is represented by formula (I-1-1)



wherein all symbols have the same meanings as described in claim 1,
a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

5. The indole derivative compound according to claim 2, which is represented by formula (I-1-2)



wherein all symbols have the same meanings as described in claim 1, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

6. The indole derivative compound according to claim 4, wherein, in formula (I-1-1), R^2 is (1) C1-6 alkyl, (2) C1-6 alkoxy, (3) a halogen atom, (4) trihalomethyl, (5) cyano or (6) hydroxy, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

7. The indole derivative compound according to claim 4, wherein, in formula (I-1-1), R^2 is a hydrogen atom, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

8. The indole derivative compound according to claim 6, wherein ring1 is benzene, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

9. The indole derivative compound according to claim 6, wherein R^5 is R^{5-1} and G is G^2 , a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

10. The indole derivative compound according to claim 8, wherein R^5 is R^{5-2} , a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

11. The indole derivative compound according to claim 8, wherein R^5 is R^{5-4} , a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

12. The indole derivative compound according to claim 8, wherein (1) R^5 is R^{5-1} and G is G^1 , or (2) R^5 is R^{5-3} , a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

13. The indole derivative compound according to claim 12, which is selected from the group consisting of

- (1) (5-chloro-1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid,
- (2) (1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid,
- (3) (1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-methylbenzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid,
- (4) (1-(2-chloro-4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid,
- (5) (5-chloro-1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid,
- (6) (1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid,
- (7) (5-fluoro-1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid,
- (8) (1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-methylbenzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid,
- (9) (1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2-methylbenzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid,
- (10) (5-chloro-1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid,
- (11) (1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid,
- (12) (1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid, and
- (13) (1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid,

a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

14. The indole derivative compound according to claim 6, wherein **ring1** is carbocycle-2, except for benzene, and R^5 is R^{5-1} , R^{5-2} , R^{5-3} or R^{5-4} , a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

15. The indole derivative compound according to claim 6, wherein **ring1** is heterocycle-2 and R^5 is R^{5-1} , R^{5-2} , R^{5-3} or R^{5-4} , a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

16. A CRTH2 receptor antagonist comprising the indole derivative compound according to claim 1, 2-(1-(4-benzyloxybenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl ester, or 2-(1-(4-phenylbenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl ester, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof as an active ingredient.

17. The CRTH2 receptor antagonist according to claim 16, which comprises the compound according to claim 4 as an active ingredient.

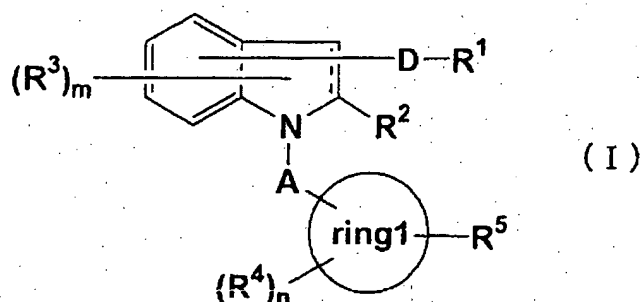
18. A DP receptor antagonist comprising the compound according to claim 1, 2-(1-(4-benzyloxybenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl ester, or 2-(1-(4-phenylbenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl ester, or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

19. A pharmaceutical composition comprising the compound according to claim 1 as an active ingredient.

20. The pharmaceutical composition according to claim 19, which is an agent for prevention and/or treatment of allergic disease, systemic mastocytosis, systemic mast cell activating disorder, anaphylaxis shock, airway contraction, urticaria, eczema, pimples, allergic bronchial pulmonary aspergillosis, sinusitis, migraine, nasal polypus, anaphylactic vasculitis, eosinophilia, contact dermatitis, diseases accompanied by itch, diseases which is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch, inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, autoimmune disease, cerebral lesion, hepatopathy, graft rejection, chronic articular rheumatism, pleuritis, osteoarthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, sleep disorder or aggregation of platelets.

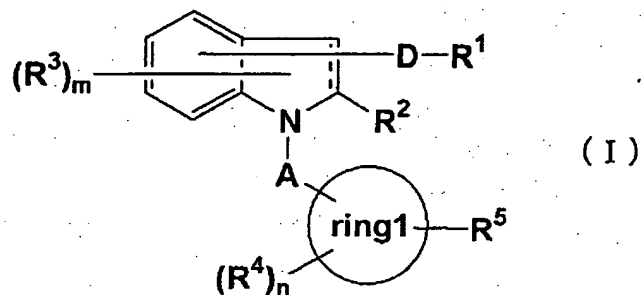
21. A medicament comprising a combination of the indole derivative compound according to claim 1, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof, and at least one or more agent(s) selected from DP antagonist, antihistaminic agent, suppressor for mediator liberation, inhibitor for thromboxane synthase, antagonist for thromboxane A₂ receptor, antagonist for leukotriene receptor, steroid, stimulant for α -adrenaline receptor, xanthine derivative, anticholinergic agent and/or suppressor for nitrogen monoxide synthase.

22. A method for antagonizing CRTH2 receptor, which comprises administering to a mammal an effective amount of the indole derivative compound represented by formula (I)



wherein all symbols have the same meanings as described in claim 1, 2-(1-(4-benzyloxybenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl ester, 2-(1-(4-phenylbenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl ester, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

23. Use of the indole derivative compound represented by formula (I)



wherein all symbols have the same meanings as described in claim 1, 2-(1-(4-benzyloxybenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl ester, 2-(1-(4-phenylbenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl ester, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof for the manufacture of a CRTH2 receptor antagonist.

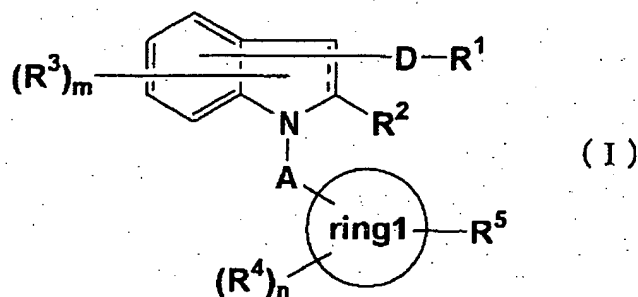
DESCRIPTION

INDOLE DERIVATIVE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL AGENTS COMPRISING THE COMPOUND AS AN ACTIVE INGREDIENT

Technical Field

The present invention relates to an indole derivative compound. More particularly, the present invention relates to:

(1) an indole derivative compound represented by formula (I)



(in the formula, all symbols have the same meanings as those which will be mentioned later), a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof,

(2) a process for producing the same and

(3) a pharmaceutical agent containing the same as an active ingredient.

Background Art

Prostaglandin D₂ (abbreviated as PGD₂) has been known as a metabolite in an arachidonic acid cascade and is considered to be one of chemical transmitters participating in allergic diseases such as allergic rhinitis, bronchial asthma and allergic conjunctivitis. It has been known that PGD₂ is produced in and liberated from mast cells, macrophage or Th2 cell, etc. and that the liberated PGD₂ shows an activity of constriction of bronchus, promotion of hemal permeability, dilation or constriction of vessels, promotion of secretion of mucilage, inhibition of aggregation of platelets, chemotaxis of eosinophil, basophil or lymphocyte, and enhancement of cytokine production from lymphocyte. It has been also reported that PGD₂ induces airway constriction and nasal obstruction symptoms *in vivo* as well and an increase in PGD₂ concentration in pathological lesion of patients suffering from systemic mastocytosis, nasal allergy, bronchial asthma, atopic dermatitis, urticaria, etc. (*N. Engl. J. Med.* 1989; 303: 1400-4, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 597-602, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 88: 33-42, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1987; 113: 179-83, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 869-77, *J. Immunol.* 1991; 146: 671-6, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 83: 905-12, *N. Eng. J. Med.* 1986; 315: 800-4, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142, 126-32, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 540-8, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 78: 458-61). It has been also reported that PGD₂ participates in nerve activity, particularly in sleeping, thermoregulation, hormone

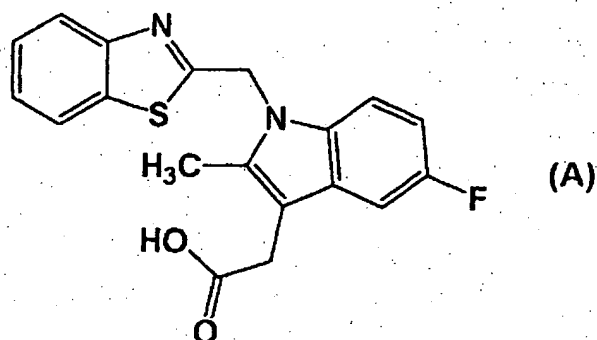
secretion and pain. It has been also reported that it participates in aggregation of platelets, glycogen metabolism and adjustment of ocular tension.

PGD₂ exerts its function when binds to a chemoattractant receptor - homologous molecule expressed on Th2 cells (CRTH2) which is one of its receptors. CRTH2 receptor antagonists binds to the receptors and inhibits effect of PGD₂. CRTH2 receptor antagonists have been believed to be useful for prevention and/or treatment of diseases such as allergic disease (*e.g.*, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, systemic mast cell activating disorder, anaphylaxis shock, airway contraction, urticaria, eczema, pimples, allergic bronchial pulmonary aspergillosis, sinusitis, migraine, nasal polypus, anaphylactic vasculitis, eosinophilia, contact dermatitis, diseases accompanied by itch (*e.g.*, atopic dermatitis, urticaria, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis and contact dermatitis), diseases (*e.g.*, cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleep disorder) which is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (*e.g.*, scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, autoimmune disease, cerebral lesion, hepatopathy, graft rejection, chronic articular rheumatism, pleuritis, osteoarthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, *etc.* It also participates in sleep and aggregation of platelets and is believed to be useful for those diseases as well.

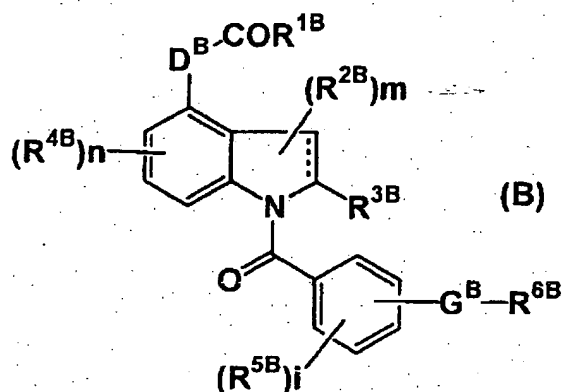
PGD₂ binds to prostanoid DP receptor (DP receptor) as well as CRTH2 receptor, and it is known that various kinds of biological activity is shown. Because PGD₂ is internal ligand of DP receptor and CRTH2 receptor, CRTH2 receptor antagonist binds and antagonizes to DP receptor. Therefore, it is expected that CRTH2 receptor antagonist is useful for prevention and/or treatment of various kinds of allergic reaction (disease) and inflammatory reaction (disease) which caused by PGD₂.

For example, as the disease, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy, systemic mastocytosis, systemic mast cell activating disorder, anaphylaxis shock, airway contraction, urticaria, eczema, pimples, allergic bronchial pulmonary aspergillosis, sinusitis, migraine, nasal polypus, anaphylactic vasculitis, eosinophilia, contact dermatitis, diseases accompanied by itch (*e.g.*, atopic dermatitis, urticaria, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis and contact dermatitis), diseases (*e.g.*, cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleep disorder) which is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (*e.g.*, scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, autoimmune disease, cerebral lesion, hepatopathy, graft rejection, chronic articular rheumatism, pleuritis, osteoarthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, *etc.* are given.

As a compound having the activity of antagonizing CRTH2 receptor, only compound represented by a following formula (A) is shown (JP-A-2002-98702, page 29, figure 15).



In addition, as the compound having the activity of antagonizing DP receptor, for example, indole derivative compound represented by formula (B);



- 5 (wherein R^{1B} represents hydroxy, R^{2B} represents a hydrogen atom or C1-6 alkyl, R^{3B} represents a hydrogen atom or C1-6 alkyl, R^{4B} and R^{5B} each independently represents a hydrogen atom, C1-6 alkyl, C1-6 alkoxy, a halogen atom or trihalomethyl, D^B represents a single bond or C1-6 alkylene, in -G^B-R^{6B}, 1) G^B represents C1-6 alkylene which may be substituted with 1 to 2 oxygen atom(s) and/or sulfur atom(s), C2-6 alkenylene which may be substituted with 1 to 2 oxygen atom(s) and/or sulfur atom(s), R^{6B} represents a C3-15 saturated or unsaturated carbocyclic ring, or a 4- to 15-membered heterocyclic ring containing 1 to 5 nitrogen atom(s), sulfur atom(s) and/or oxygen atom(s), or 2) G^B and R^{6B} are taken together to represent C1-15 alkyl which may be substituted with 1 to 5 oxygen atom(s) and/or sulfur atom(s)) or non-toxic salt thereof is disclosed (The description of substituent extracted only necessary part.) (WO01/66520, page 3).

Moreover, for example, 2-(1-(4-benzyloxybenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl ester, 2-(1-(4-phenylbenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl ester, *etc.* are disclosed as an synthetic intermediate of antiinflammatory, but it is not described about effect with respect to CRTH2 receptor at all. (for example, GB997638, page 15)

In prostaglandin receptors, there are many receptors including subtypes and each of them has a different pharmacological action. Now, if novel compounds which specifically binds to a DP receptor, *i.e.* CRTH2 receptor and/or DP receptor, and binds weakly to other PGD₂ receptors are able to be found, they can be pharmaceuticals having little side effect

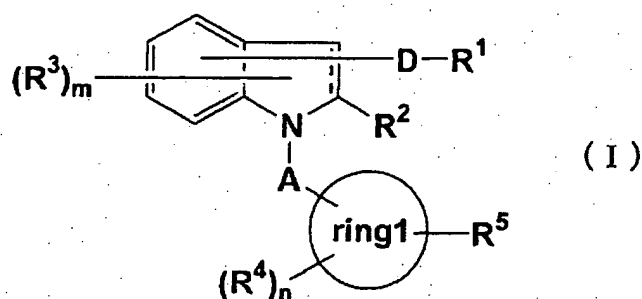
since no other functions are not exerted. Therefore, there has been a demand for finding such pharmaceuticals.

Disclosure of the Invention

The inventors of the present invention have carried out intensive studies for finding compounds which specifically binds to PGD₂ receptors and exerts antagonistic activity and, as a result, they have found that indole derivatives represented by formula (I) achieve the problem to accomplish the present invention.

Thus, the present invention relates to:

(1) An indole derivative compound represented by formula (I)



wherein R¹ represents (1) -COR⁶ or (2) -CH₂OR⁷;

R⁶ represents (1) hydroxy, (2) C1-6 alkoxy, (3) -NR⁸R⁹, (4) C1-6 alkoxy substituted with phenyl or (5) C2-6 alkenyloxy;

R⁷ represents (1) a hydrogen atom or (2) C2-6 acyl;

R⁸ and R⁹ each independently represents (1) a hydrogen atom, (2) C1-6 alkyl or (3) -SO₂R¹⁰;

R¹⁰ represents (1) C1-6 alkyl, (2) carbocycle-1 or (3) heterocycle-1;

D represents (1) a single bond, (2) C1-6 alkylene, (3) C2-6 alkenylene or (4) -O-(C1-6 alkylene)-;

R² represents (1) C1-6 alkyl, (2) C1-6 alkoxy, (3) a halogen atom, (4) trihalomethyl, (5) cyano, (6) hydroxy or (7) a hydrogen atom;

R³ and R⁴ each independently represents (1) a hydrogen atom, (2) C1-6 alkyl, (3) C1-6 alkoxy, (4) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (5) a halogen atom, (6) nitro, (7) -NR¹¹R¹², (8) trihalomethyl, (9) cyano, (10) hydroxy or (11) trihalomethoxy;

R¹¹ and R¹² each independently represents a hydrogen atom or C1-6 alkyl;

m represents an integer of 1 to 3 or 4;

n represents an integer of 1 to 4;

R⁵ represents R⁵⁻¹, R⁵⁻², R⁵⁻³, R⁵⁻⁴, R⁵⁻⁵ or R⁵⁻⁶;

R⁵⁻¹ represents —G—ring2;

R⁵⁻² represents (1) C1-15 alkyl may be substituted with 1-5 of an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkyl may be substituted with 1 to 12 substituent(s) selected

from C1-6 alkoxy, a halogen atom, hydroxy, cyano, oxo and $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, in which R^{13} and R^{14} each independently represents a hydrogen atom, C1-6 alkyl, C2-6 alkenyl, phenyl, benzoyl, naphthyl, phenyl substituted with C1-6 alkyl, or C1-6 alkyl substituted with phenyl or cyano, (2) C2-15 alkenyl may be substituted with 1-5 of an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkenyl may be substituted with 1 to 12 substituent(s) selected from C1-6 alkoxy, a halogen atom, hydroxy, cyano, oxo and $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, in which R^{13} and R^{14} have the same meanings as described above, or (3) C2-15 alkynyl may be substituted with 1-5 of an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkynyl may be substituted with 1 to 12 substituent(s) selected from C1-6 alkoxy, a halogen atom, hydroxy, cyano, oxo and $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, in which R^{13} and R^{14} have the same meanings as described above, except a group represented by R^{5-3} and R^{5-5} described below;

R^{5-3} represents (1) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy or (2) C1-6 alkoxy substituted with C1-6 alkoxy;

R^{5-4} represents (1) C1-15 alkyl which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 4 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkyl may be substituted with 1 to 12 substituent(s) selected from C1-6 alkoxy, a halogen atom, hydroxy, cyano, oxo and $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, in which R^{15} and R^{16} each independently represents a hydrogen atom, C1-6 alkyl, C2-6 alkenyl, phenyl, benzoyl, naphthyl, phenyl substituted with C1-6 alkyl, or C1-6 alkyl substituted with phenyl or cyano, and the substituted nitrogen atom may be substituted with (a) C1-6 alkyl, (b) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (c) carbocycle-4, (d) heterocycle-4, (e) C1-6 alkyl substituted with carbocycle-4 or (f) C1-6 alkyl substituted with heterocycle-4, (2) C2-15 alkenyl which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 4 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkenyl may be substituted with 1 to 12 substituent(s) selected from C1-6 alkoxy, a halogen atom, hydroxy, cyano, oxo and $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, in which R^{15} and R^{16} have the same meanings as described above, and the substituted nitrogen atom may be substituted with (a) C1-6 alkyl, (b) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (c) carbocycle-4, (d) heterocycle-4, (e) C1-6 alkyl substituted with carbocycle-4 or (f) C1-6 alkyl substituted with heterocycle-4, or (3) C2-15 alkynyl which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 4 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkynyl may be substituted with 1 to 12 substituent(s) selected from C1-6 alkoxy, a halogen atom, hydroxy, cyano, oxo and $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, in which R^{15} and R^{16} have the same meanings as described above, and the substituted nitrogen atom may be substituted with (a) C1-6 alkyl, (b) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (c) carbocycle-4, (d) heterocycle-4, (e) C1-6 alkyl substituted with carbocycle-4 or (f) C1-6 alkyl substituted with heterocycle-4;

R^{5-5} represents (1) C1-15 alkyl, (2) C1-15 alkoxy, (3) carboxyl, (4) C1-4 alkoxy-carbonyl, (5) trihalomethyl or (6) C1-4 alkylthio;


R^{5-6} represents (1) a halogen atom, (2) amino, (3) nitro, (4) cyano or (5) hydroxy;


G represents G^1 or G^2 ;

G¹ represents (1) a single bond, (2) C1-6 alkylene may be substituted with 1 to 2 oxygen atom and/or sulfur atom, in which the alkylene may be substituted with hydroxy or C1-4 alkoxy, (3) C2-6 alkenylene may be substituted with 1 to 2 oxygen atom and/or sulfur atom, in which the alkenylene may be substituted with hydroxy or C1-4 alkoxy, (4) -CONR¹⁷-,
5 (5) -NR¹⁸CO-, (6) -SO₂NR¹⁹-, (7) -NR²⁰SO₂- or (8) -N=N-;

G² represents (1) C1-6 alkylene which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 2 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkylene may be substituted with hydroxy or C1-4 alkoxy, and the substituted nitrogen atom may be substituted with (a) C1-6 alkyl, (b) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (c) carbocycle-5, (d) heterocycle-5, (e) C1-6 alkyl substituted with carbocycle-5 or (f) C1-6 alkyl substituted with heterocycle-5, or (2) C2-6 alkenylene which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 2 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom, in which the alkenylene may be substituted with hydroxy or C1-4 alkoxy, and the substituted nitrogen atom may be substituted with (a) C1-6 alkyl, (b) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (c) carbocycle-5, (d) heterocycle-5, (e) C1-6 alkyl substituted with carbocycle-5 or (f) C1-6 alkyl substituted with heterocycle-5;
15

R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ and R²⁰ each independently represents a hydrogen atom or C1-6 alkyl;

 represents (1) carbocycle-2 or (2) heterocycle-2;

 represents (1) carbocycle-3 or (2) heterocycle-3;

carbocycle-1, carbocycle-2, carbocycle-3, carbocycle-4 and carbocycle-5 each independently represents C3-15 mono-, bi- or tricyclic carboaryl which may be partially or fully saturated;

heterocycle-1, heterocycle-2, heterocycle-3, heterocycle-4 and heterocycle-5 each independently represents 3-15 membered mono-, bi- or tricyclic heteroaryl containing 1 to 5 of hetero atom which is selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom, which may be partially or fully saturated;

carbocycle-1, carbocycle-2, carbocycle-3, carbocycle-4, carbocycle-5, heterocycle-1, heterocycle-2, heterocycle-3, heterocycle-4 and heterocycle-5 each independently may be substituted with 1 to 5 of substituent(s) selected from (1) C1-6 alkyl, (2) C1-10 alkoxy, (3) C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy, (4) a halogen atom, (5) hydroxy, (6) trihalomethyl, (7) nitro, (8) -NR²¹R²², (9) phenyl, (10) phenoxy, (11) oxo, (12) C2-6 acyl, (13) cyano or (14) -SO₂R²³;

R²¹ and R²² each independently represents a hydrogen atom or C1-6 alkyl;

R²³ represents C1-6 alkyl;

A represents (1) carbonyl, (2) -S(O)_p-, (3) G¹ or (4) G²;

p represents 0 or an integer of 1 to 2;

----- represents (1) a single bond or (2) a double bond;
except for compounds of (1) and (2);

(1) 2-(1-(4-benzyloxybenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl

ester,

(2) 2-(1-(4-phenylbenzoyl)-2-methyl-5-methoxyindol-3-yl)acetic acid methyl

ester),

a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof,

(2) a process for producing the same and

(3) a pharmaceutical comprising the same as an active ingredient.

In the present specification, C1-4 alkyl includes such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and the like.

In the present specification, C1-6 alkyl includes such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, and the like.

In the present specification, C1-15 alkyl includes such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, and the like.

In the present specification, C2-6 alkenyl includes linear or branched C2-6 alkenyl such as vinyl, allyl, isopropenyl, 2-methallyl, 3-methallyl, 3-butenyl, pentenyl, hexenyl, and the like.

In the present specification, C2-15 alkenyl includes linear or branched C2-15 alkenyl such as vinyl, allyl, isopropenyl, 2-methallyl, 3-methallyl, 3-butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl, undecenyl, dodecenyl, tridecenyl, tetradecenyl, pentadecenyl, and the like.

In the present specification, C2-15 alkynyl includes linear or branched C2-15 alkynyl such as ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, decynyl, undecynyl, dodecynyl, tridecynyl, tetradecynyl, pentadecynyl, and the like.

In the present specification, C2-6 alkenyloxy includes linear or branched C2-6 alkenyloxy such as vinyloxy, allyloxy, isopropenyloxy, 2-methallyloxy, 3-methallyloxy, 3-butenyloxy, pentenyloxy, hexenyloxy, and the like.

In the present specification, C1-2 alkoxy includes such as methoxy and ethoxy.

In the present specification, C1-4 alkoxy includes linear or branched C1-4 alkoxy such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, and the like.

In the present specification, C1-6 alkoxy includes linear or branched C1-6 alkoxy such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy, isohexyloxy, and the like.

In the present specification, C1-10 alkoxy includes linear or branched C1-10 alkoxy such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-

butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy, isohexyloxy, heptyloxy, octyloxy, nonyloxy, decyloxy, and the like.

5 In the present specification, C1-15 alkoxy includes linear or branched C1-15 alkoxy such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy, isohexyloxy, heptyloxy, octyloxy, nonyloxy, decyloxy, undecyloxy, dodecyloxy, tridecyloxy, tetradecyloxy, pentadecyloxy, and the like.

In the present specification, a halogen atom includes such as a fluorine, chlorine, bromine and iodine atom.

10 In the present specification, examples of the trihalomethyl are methyl which are substituted with three halogen atoms.

In the present specification, examples of the trihalomethoxy are methoxy which are substituted with three halogen atoms.

15 In the present specification, C1-4 alkoxycarbonyl includes linear or branched C1-4 alkoxycarbonyl such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, *sec*-butoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl, and the like.

In the present specification, C1-2 alkylthio includes such as methylthio, ethylthio, and the like.

20 In the present specification, C1-4 alkylthio includes such as methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, *sec*-butylthio, *tert*-butylthio, pentylthio, isopentylthio, neopentylthio, hexylthio, and the like.

25 In the present specification, C5-14 alkylthio includes such as pentylthio, isopentylthio, neopentylthio, hexylthio, heptylthio, octylthio, nonylthio, decylthio, undecylthio, dodecylthio, tridecylthio, tetradecylthio, pentadecylthio, and the like.

In the present specification, C1-6 alkylene includes such as methylene, ethylene, propylene, isopropylene, butylene, isobutylene, pentylene, hexylene, and the like.

In the present specification, C2-6 alkenylene includes such as vinylene, propenylene, 1- or 2-butenylene, butadienylene, pentenylene, hexenylene, and the like.

30 In the present specification, C2-6 acyl includes linear or branched C2-6 acyl such as ethanoyl, propanoyl, butanoyl, 2-methylpropanoyl, pentanoyl, 2-methylbutanoyl, 3-methylbutanoyl, hexanoyl, 2-methylpentanoyl, 3-methylpentanoyl, 4-methylpentanoyl, 2-ethylbutanoyl, 2,3-dimethylbutanoyl, and the like.

35 In the present specification, C3-15 mono-, bi- or tricyclic carbocyclic aryl that may be saturated partially or fully includes bicyclic carbocyclic ring having spiro bond or bicyclic bridged carbocyclic ring; for example, cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane, cyclononane, cyclodecane, cycloundecane, cyclododecane, cyclotridecane, cyclotetradecane, cyclopentadecane, cyclopentene, cyclohexene, cycloheptene, cyclooctene, cyclopentadiene, cyclohexadiene, cycloheptadiene, cyclooctadiene, benzene, pentalene, perhydropentalene, azulene, perhydroazulene, indene, perhydroindene, indan, naphthalene, dihydronaphthalene, tetrahydronaphthalene,

40





perhydronaphthalene, heptalene, perhydroheptalene, biphenylene, as-indacene, s-indacene, acenaphthylene, acenaphthene, fluorene, phenalene, phenanthrene, anthracene, spiro[4.4]nonane, spiro[4.5]decane, spiro[5.5]undecane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.1]hept-2-ene, bicyclo[3.1.1]heptane, bicyclo[3.1.1]hept-2-ene, bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[2.2.2]oct-2-ene, adamantane and noradamantane.

In the present specification, among 3-15 membered mono-, bi- or tricyclic heteroaryl containing 1 to 5 of hetero atom which is selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom, which may be partially or fully saturated, 3-15 membered mono-, bi- or tricyclic heteroaryl containing 1 to 5 of hetero atom which is selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom is, for example, pyrrole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, azepine, diazepine, furan, pyran, oxepine, thiophene, thiopyran, thiepine, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, furazan, oxadiazole, oxazine, oxadiazine, oxazepine, oxadiazepine, thiadiazole, thiazine, thiadiazine, thiazepine, thiadiazepine, indole, isoindole, indolizine, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, isobenzothiophene, dithianaphthalene, indazole, quinoline, isoquinoline, quinolizine, purine, phthalazine, pteridine, naphthyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, benzoxazole, benzothiazole, benzimidazole, chromene, benzoxepine, benzoxazepine, benzoxadiazepine, benzothiepine, benzothiazepine, benzothiadiazepine, benzazepine, benzodiazepine, benzofurazan, benzothiadiazoole, benzotriazole, carbazole, β -carboline, acridine, phenazine, dibenzofuran, xanthene, dibenzothiophene, phenothiazine, phenoxazine, phenoxathiin, thianthrene, phenanthridine, phenanthroline, and perimidine.

In the present specification, among 3-15 membered mono-, bi- or tricyclic heteroaryl containing 1 to 5 of hetero atom which is selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom, which may be partially or fully saturated, 3-15 membered mono-, bi- or tricyclic heteroaryl containing 1 to 5 of hetero atom which is selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom which is partially or fully saturated is, for example, aziridine, azetidine, pyrroline, pyrrolidine, imidazoline, imidazolidine, triazoline, triazolidine, tetrazoline, tetrazolidine, pyrazoline, pyrazolidine, dihydropyridine, tetrahydropyridine, piperidine, dihydropyrazine, tetrahydropyrazine, piperazine, dihydropyrimidine, tetrahydropyrimidine, perhydropyrimidine, dihydropyridazine, tetrahydropyridazine, perhydropyridazine, dihydroazepine, tetrahydroazepine, perhydroazepine, dihydrodiazepine, tetrahydrodiazepine, perhydrodiazepine, oxirane, oxetane, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrooxepine, tetrahydrooxepine, perhydrooxepine, thiirane, thietane, dihydrothiophene, tetrahydrothiophene, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrothiepine, tetrahydrothiepine, perhydrothiepine, dihydrooxazole, tetrahydrooxazole (oxazolidine), dihydroisoxazole, tetrahydroisoxazole (isoxazolidine), dihydrothiazole, tetrahydrothiazole (thiazolidine), dihydroisothiazole, tetrahydroisothiazole (isothiazolidine), dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazole, tetrahydrooxadiazole (oxadiazolidine), dihydrooxazine, tetrahydrooxazine, dihydrooxadiazine, tetrahydrooxadiazine, dihydrooxazepine, tetrahydrooxazepine, perhydrooxazepine, dihydrooxadiazepine, tetrahydrooxadiazepine, perhydrooxadiazepine, dihydrothiadiazole, tetrahydrothiadiazole

(thiadiazolidine), dihydrothiazine, tetrahydrothiazine, dihydrothiadiazine, tetrahydrothiadiazine, dihydrothiazepine, tetrahydrothiazepine, perhydrothiazepine, dihydrothiadiazepine, tetrahydrothiadiazepine, perhydrothiadiazepine, morpholine, thiomorpholine, oxathiane, indoline, isoindoline, dihydrobenzofuran, perhydrobenzofuran, dihydroisobenzofuran, perhydroisobenzofuran, dihydrobenzothiophene, perhydrobenzothiophene, dihydroisobenzothiophene, perhydroisobenzothiophene, dihydroindazole, perhydroindazole, dihydroquinoline, tetrahydroquinoline, perhydroquinoline, dihydroisoquinoline, tetrahydroisoquinoline, perhydroisoquinoline, dihydrophthalazine, tetrahydrophthalazine, perhydrophthalazine, dihydronaphthylidine, tetrahydronaphthylidine, perhydronaphthylidine, dihydroquinoxaline, tetrahydroquinoxaline, perhydroquinoxaline, dihydroquinazoline, tetrahydroquinazoline, perhydroquinazoline, dihydrocinnoline, tetrahydrocinnoline, perhydrocinnoline, benzoxathiane, dihydrobenzoxazine, dihydrobenzothiazine, pyrazinomorpholine, dihydrobenzoxazole, perhydrobenzoxazole, dihydrobenzothiazole, perhydrobenzothiazole, dihydrobenzimidazole, perhydrobenzimidazole, dihydrobenzazepine, tetrahydrobenzazepine, dihydrobenzodiazepine, tetrahydrobenzodiazepine, benzodioxepane, dihydrobenzoxazepine, tetrahydrobenzoxazepine, dihydrocarbazole, tetrahydrocarbazole, perhydrocarbazole, dihydroacridine, tetrahydroacridine, perhydroacridine, dihydrodibenzofuran, dihydrodibenzothiophene, tetrahydrodibenzofuran, tetrahydrodibenzothiophene, perhydrodibenzofuran, perhydrodibenzothiophene, dioxolane, dioxane, dithiolane, dithiane, dioxaindan, benzodioxane, chroman, benzodithiolane and benzodithiane.

Unless otherwise specifically mentioned, all isomers are included in the present specification. For example, alkyl, alkoxy and alkylene include linear and branched ones. Moreover, all of isomers due to double bond, ring and fused ring (E-, Z-, cis- and trans-substances), isomers due to presence of asymmetric carbon, *etc.* (R-, S-, α - and β -substances, enantiomer and diastereomer), optically active substances having optical rotation (D-, L-, d- and l-substances), polar substances by chromatographic separation (high-polar substance and low-polar substance), equilibrium compounds, rotational isomers, a mixture thereof in any proportion and a racemic mixture are included in the present invention.

Unless otherwise specifically mentioned in the present specification, a symbol  means a bond to the opposite side of the paper (*i.e.*, α -configuration),  means a bond to this side of the paper (*i.e.*, β -configuration), a  means a α -configuration, β -configuration, or mixture of α - and β -configurations and  means a mixture of α - and β -configurations as will be obvious for persons skilled in the art.

The compounds of the present invention are converted to pharmaceutically acceptable salts by known methods. With regard to the pharmaceutically acceptable salts, those which are non-toxic and soluble in water are preferred. Examples of appropriate salts are salt with alkaline metal (such as potassium, sodium and lithium), salt with alkaline earth metal (such as calcium and magnesium), ammonium salt (such as tetramethylammonium salt and tetrabutylammonium salt), salt with organic amine (such as triethylamine, methylamine, dimethylamine, cyclopentylamine, benzylamine, phenethylamine, piperidine,

monoethanolamine, diethanolamine, tris(hydroxymethyl) methylamine, lysine, arginine and N-methyl-D-glucamine) and acid addition salt (such as inorganic acid salt (e.g., hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulfate, phosphate and nitrate) and organic acid salt (e.g., acetate, trifluoroacetate, lactate, tartrate, oxalate, fumarate, maleate, benzoate, citrate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, isothionate, glucuronate and gluconate)).

The salt of the compound of the present invention also includes solvates and also solvates with the above-mentioned alkaline (earth) metal salt, ammonium salt, organic amine salt and acid addition salt.

The solvate is preferably non-toxic and water-soluble. Examples of an appropriate solvate are solvates with water and with alcoholic solvent (such as ethanol).

In formula (I), R^1 is preferably $-COR^6$ or $-CH_2OR^7$, more preferably $-COR^6$.

In formula (I), R^6 is preferably hydroxy or C1-6 alkoxy, more preferably hydroxy.

In formula (I), R^7 is preferably a hydrogen atom or C2-6 acyl, more preferably a hydrogen atom.

In formula (I), D is preferably a single bond or C1-6 alkylene, more preferably C1-6 alkylene, and most preferably methylene or ethylene.

In formula (I), R^2 is preferably C1-6 alkyl or a hydrogen atom, more preferably C1-6 alkyl, and most preferably methyl.

In formula (I), R^3 is preferably a hydrogen atom, 1-6 alkyl, C1-6 alkoxy, a halogen atom, or trihalomethyl, more preferably a hydrogen atom, 1-6 alkyl, C1-6 alkoxy or a halogen atom, and most preferably a hydrogen atom, C1-6 alkoxy or a halogen atom.

In formula (I), R^4 is preferably a hydrogen atom, 1-6 alkyl, C1-6 alkoxy, a halogen atom, or trihalomethyl, more preferably a hydrogen atom, 1-6 alkyl, C1-6 alkoxy or a halogen atom, and most preferably a hydrogen atom, C1-6 alkyl or a halogen atom.

In formula (I), m is preferably an integer of 1 to 3, more preferably an integer of 1 to 2, and most preferably 1.

In formula (I), n is preferably an integer of 1 to 3, more preferably an integer of 1 to 2, and most preferably 1.

In formula (I), R^5 is preferably R^{5-1} , R^{5-2} , R^{5-3} , R^{5-4} , R^{5-5} or R^{5-6} , more preferably R^{5-1} , R^{5-2} , R^{5-3} or R^{5-4} , and most preferably R^{5-1} or R^{5-3} .

In formula (I), R^{5-2} is preferably C1-15 alkyl may be substituted with 1-5 of an oxygen atom and/or a sulfur atom or C2-15 alkenyl may be substituted with 1-5 of an oxygen atom and/or a sulfur atom, more preferably C1-15 alkyl may be substituted with 1-5 of an oxygen atom and/or a sulfur atom, and most preferably C5-14 alkylthio, C1-6 alkyl substituted with C1-4 alkylthio, (C1-4 alkylthio)-C1-4 alkoxy, (C1-4 alkoxy)-C1-4 alkylthio, (C1-4 alkylthio)-C1-4 alkylthio, (C1-4 alkoxy)-(C1-2 alkoxy)-C1-4 alkyl, (C1-4 alkylthio)-(C1-2 alkoxy)-C1-4 alkyl, (C1-4 alkoxy)-(C1-2 alkylthio)-C1-4 alkyl, (C1-4 alkylthio)-(C1-2 alkylthio)-C1-4 alkyl, (C1-4 alkoxy)-(C1-2 alkoxy)-C1-4 alkoxy, (C1-4 alkylthio)-(C1-2 alkoxy)-C1-4 alkoxy, (C1-4 alkoxy)-(C1-2 alkylthio)-C1-4 alkoxy, (C1-4 alkylthio)-(C1-2 alkylthio)-C1-4 alkoxy, (C1-4 alkoxy)-(C1-2 alkoxy)-C1-4 alkylthio, (C1-4 alkylthio)-(C1-2

alkoxy)-(C1-4 alkylthio), (C1-4 alkoxy)-(C1-2 alkylthio)-C1-4 alkylthio, (C1-4 alkylthio)-(C1-2 alkylthio)-C1-4 alkylthio, (C1-4 alkoxy)-(C1-2 alkoxy)-(C1-2 alkoxy)-C1-4 alkyl, (C1-4 alkylthio)-(C1-2 alkoxy)-(C1-2 alkoxy)-C1-4 alkyl, (C1-4 alkoxy)-(C1-2 alkylthio)-(C1-2 alkoxy)-C1-4 alkyl, (C1-4 alkylthio)-(C1-2 alkylthio)-(C1-2 alkoxy)-C1-4 alkyl, (C1-4 alkoxy)-(C1-2 alkoxy)-(C1-2 alkylthio)-C1-4 alkyl, (C1-4 alkylthio)-(C1-2 alkoxy)-(C1-2 alkylthio)-C1-4 alkyl, (C1-4 alkoxy)-(C1-2 alkylthio)-(C1-2 alkylthio)-C1-4 alkyl or (C1-4 alkylthio)-(C1-2 alkylthio)-(C1-2 alkylthio)-C1-4 alkyl.

In formula (I), R^{5-3} is preferably C1-6 alkyl substituted with C1-6 alkoxy or C1-6 alkoxy substituted with C1-6 alkoxy.

In formula (I), R^{5-4} is preferably C1-15 alkyl which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 4 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom or C2-15 alkenyl which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 4 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom, and more preferably C1-15 alkyl which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 4 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom.

In formula (I), G is preferably G^1 or G^2 , more preferably G^1 .

In formula (I), G^1 is preferably C1-6 alkylene may be substituted with 1 to 2 oxygen atom and/or sulfur atom or C2-6 alkenylene may be substituted with 1 to 2 oxygen atom and/or sulfur atom, and more preferably C1-6 alkylene may be substituted with 1 to 2 oxygen atom and/or sulfur atom.

In formula (I), G^2 is preferably C1-6 alkylene which is substituted with one nitrogen atom and may be further substituted with 1 to 2 of a nitrogen atom, an oxygen atom and/or a sulfur atom, and more preferably C1-6 alkylene which is substituted with one nitrogen atom.

In formula (I), **ring1** is preferably carbocycle-2 and heterocycle-2, more preferably heterocycle-2, and most preferably 3-10 membered mono-, or bicyclic heteroaryl containing 1 to 3 of hetero atom which is selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom, which may be partially or fully saturated.

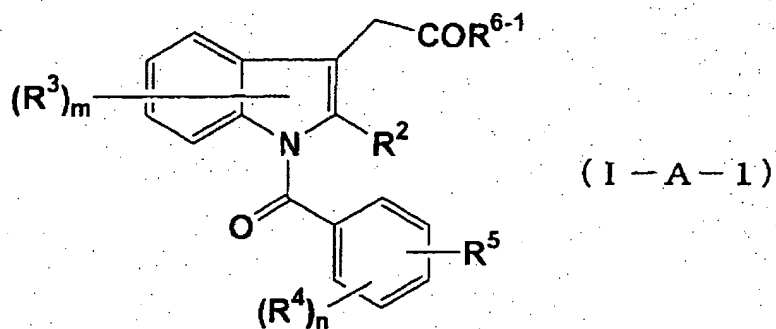
In formula (I), **ring2** is preferably carbocycle-3 and heterocycle-3, more preferably heterocycle-3, and more preferably 3-10 membered mono-, or bicyclic heteroaryl containing 1 to 3 of hetero atom which is selected from an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom, which may be partially or fully saturated.

In formula (I), A is preferably carbonyl or $-S(O)_p-$, more preferably carbonyl or $-SO_2-$ and most preferably carbonyl.

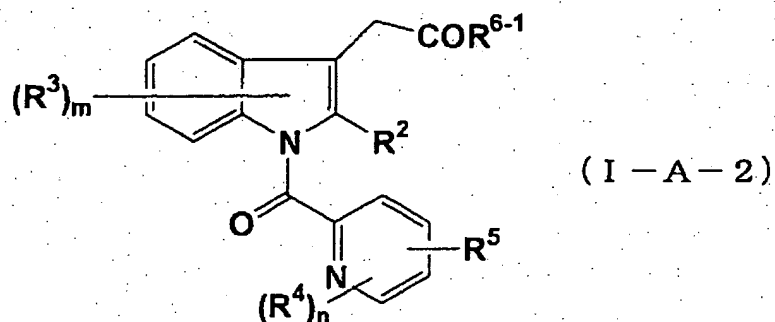
In formula (I), p is preferably 1 and 2, more preferably 2.

In formula (I), **----** is preferably a double bond.

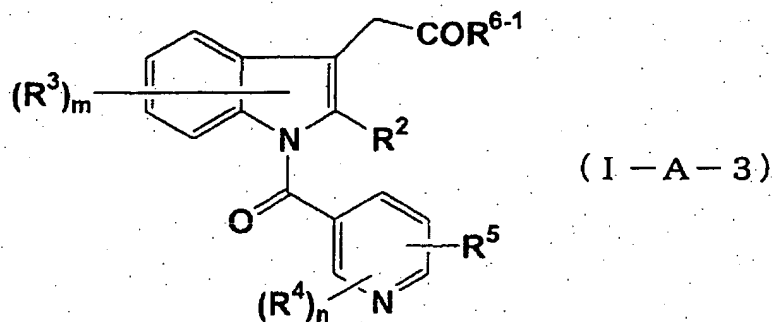
With regard to the compound represented by formula (I), a preferred compound is a compound represented by formula (I-A-1):



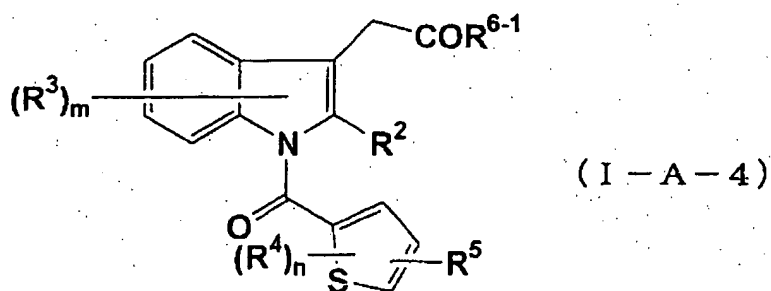
5 (wherein R^{6-1} represents hydroxy or C1-6 alkoxy, and other symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-A-2):



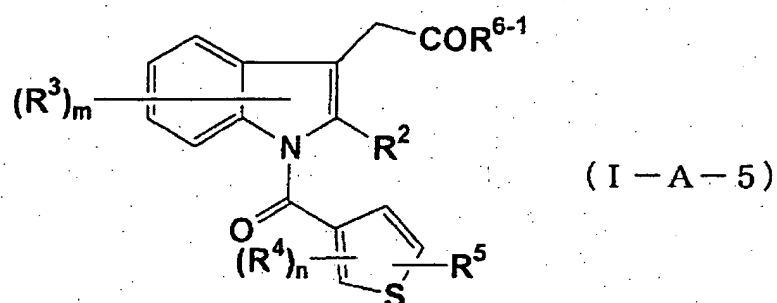
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-A-3):



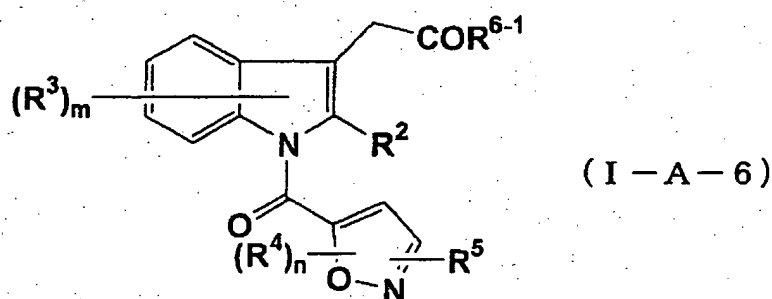
10 (wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-A-4):



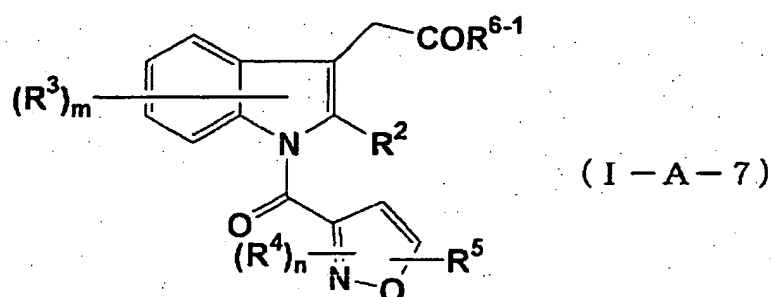
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-A-5):



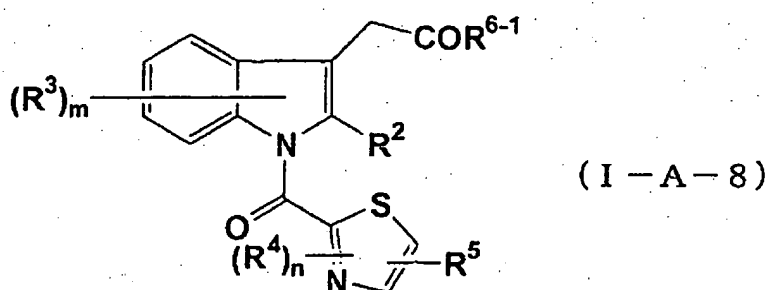
5 (wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-A-6):



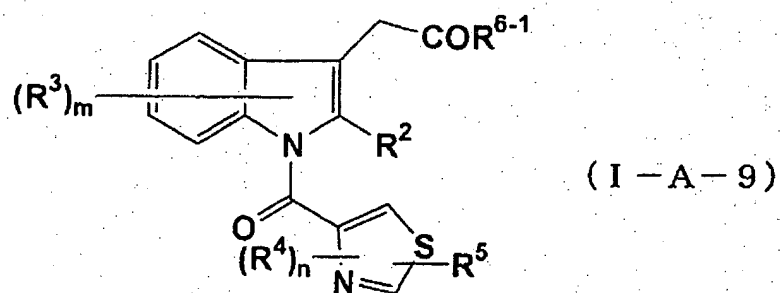
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-A-7):



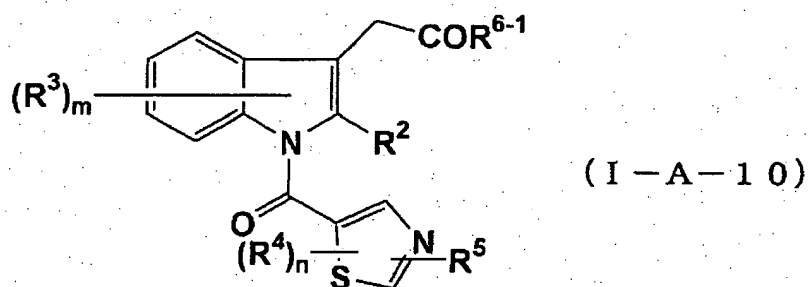
10 (wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-A-8):



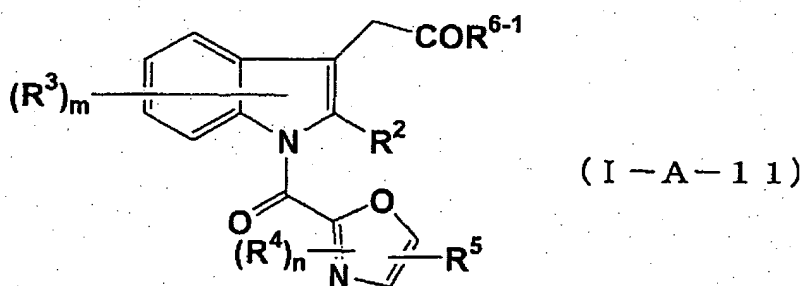
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-A-9):



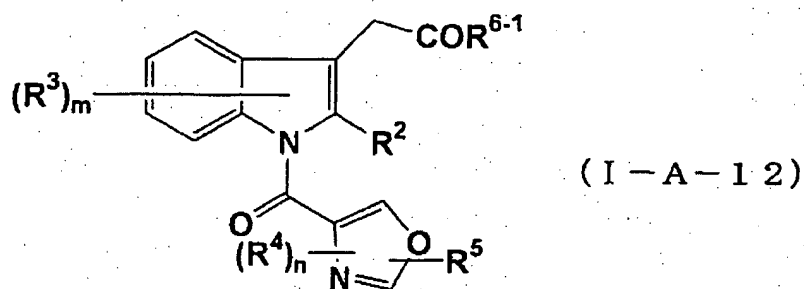
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-A-10):



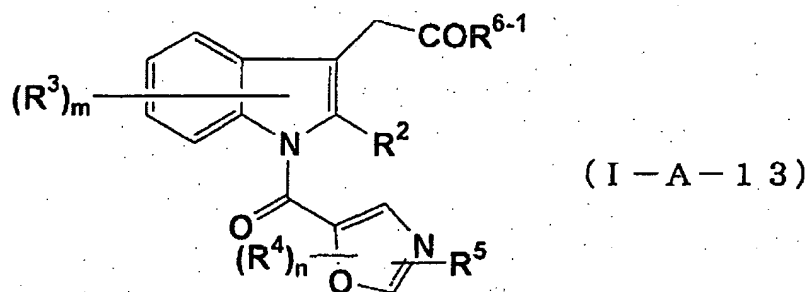
- 5 (wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-A-11):



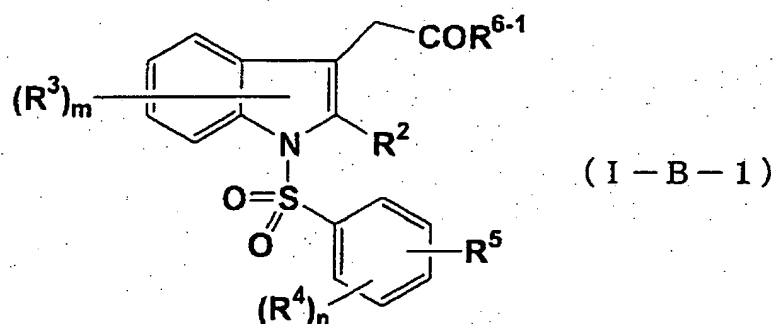
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-A-12):



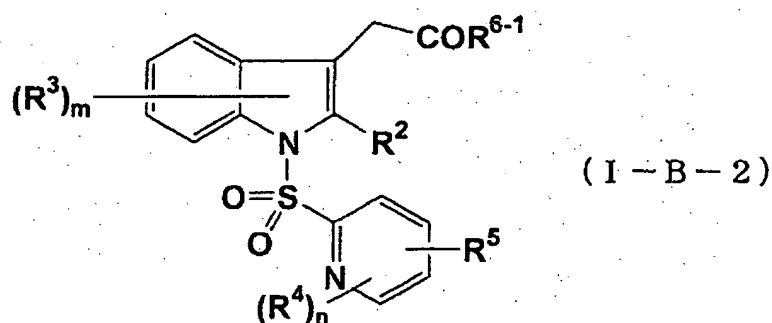
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-A-13):



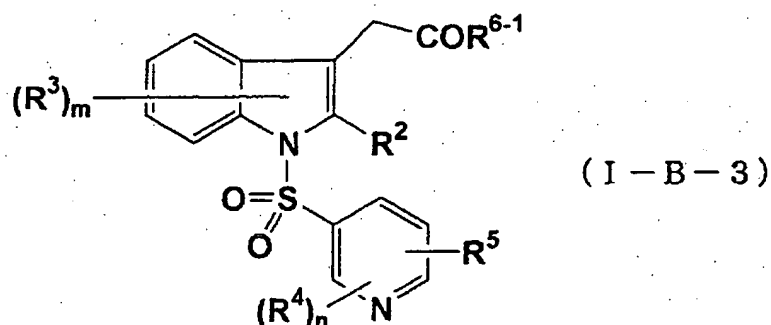
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-B-1):



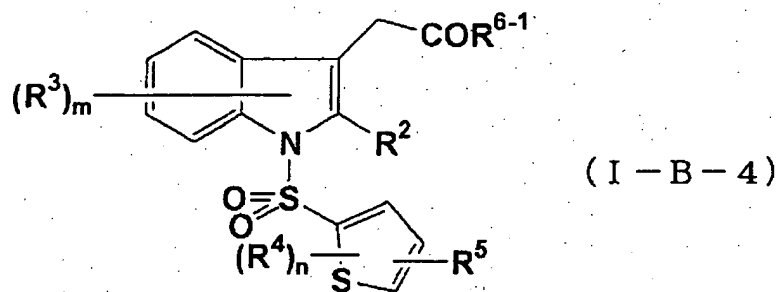
5 (wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-B-2):



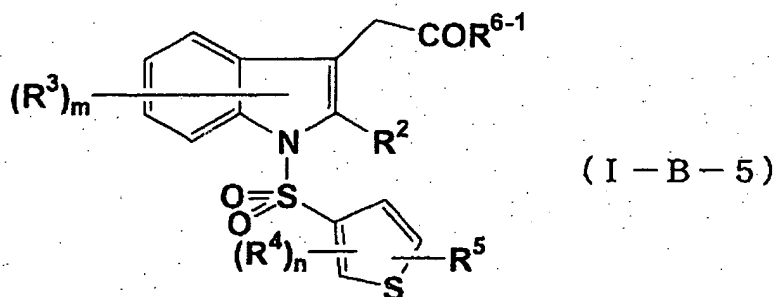
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-B-3):



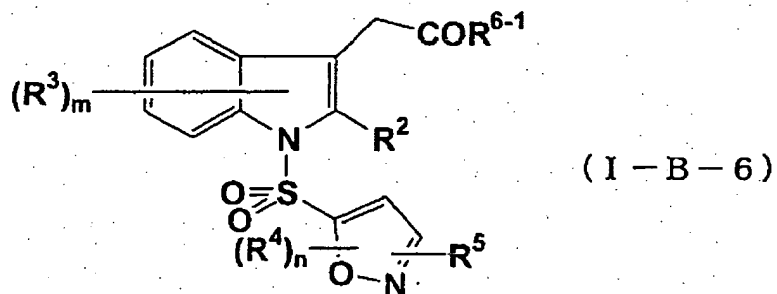
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-B-4):



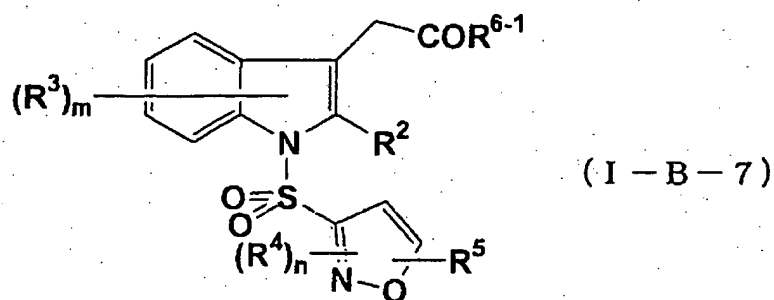
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-B-5):



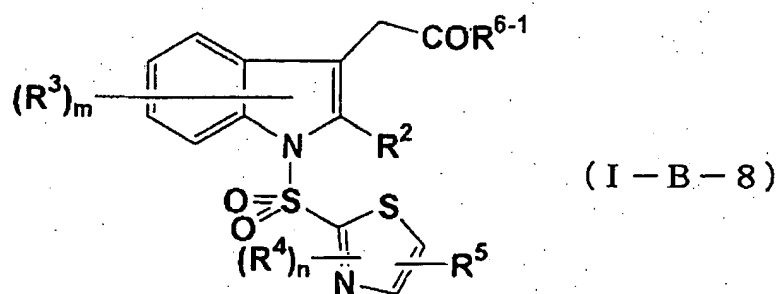
5 (wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-B-6):



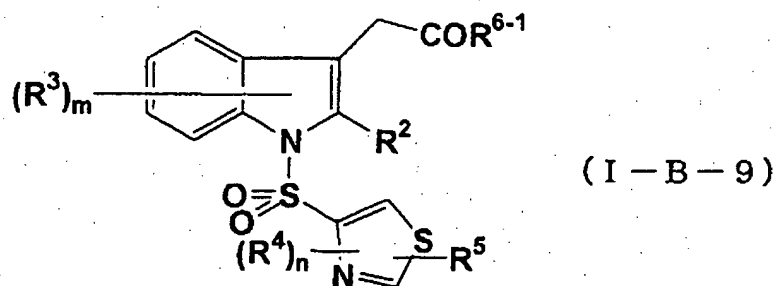
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-B-7):



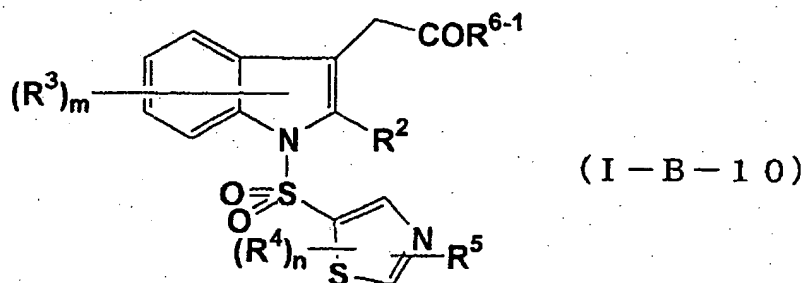
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-B-8):



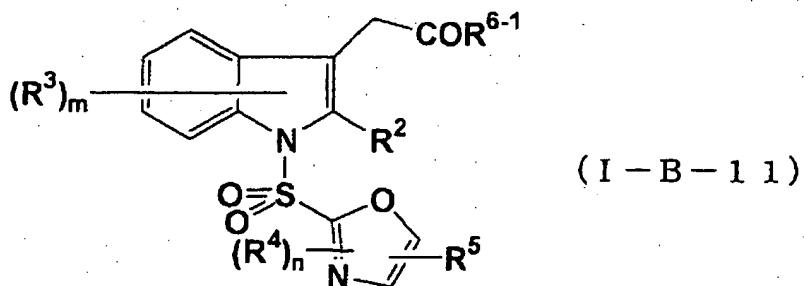
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-B-9):



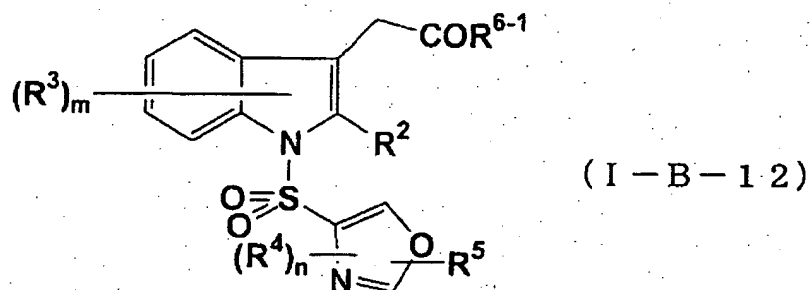
5 (wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-B-10):



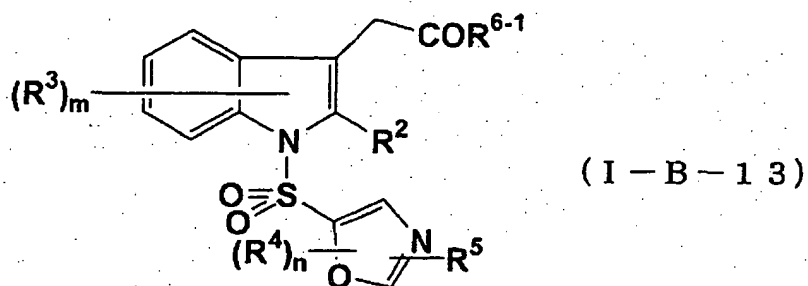
(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-B-11):



(wherein all symbols have the same meanings as described above), a compound represented by formula (I-B-12):



(wherein all symbols have the same meanings as described above), or a compound represented by formula (I-B-13):



5 (wherein all symbols have the same meanings as described above).

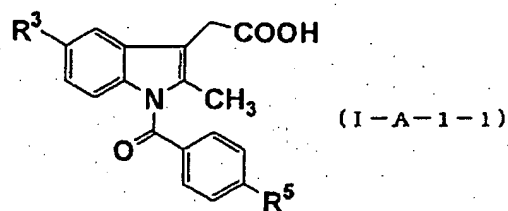
Specific compounds of the present invention are the compounds mentioned in Examples, the compounds mentioned in Table 1 to Table 60, (1-{2-[2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy]benzoyl}-5-isopropyl-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid, {1-[4-(1,3-benzodioxol-2-ylmethoxy)-2,6-dimethylbenzoyl]-6-ethyl-2-methyl-1H-indol-5-yl}acetic acid,
 10 3-[2-methyl-1-({2-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl)methoxy]-1H-indol-5-yl}carbonyl)-1H-indol-4-yl]propanoic acid, (2,5,6-trimethyl-1-{{2-(pyrazin-2-ylmethoxy)-1H-indol-5-yl}carbonyl}-1H-indol-3-yl)acetic acid, {4-fluoro-2-methyl-1-[(5-{2-[2-(propylsulfanyl)ethoxy]ethoxy}-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbonyl]-1H-indol-6-yl}acetic acid, [1-({3,5-dimethyl-4-[3-(1,3-thiazol-2-ylsulfanyl)propoxy]phenyl}sulfinyl)-2,7-dimethyl-1H-
 15 indol-5-yl]acetic acid, [1-({2-chloro-4-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylmethyl)sulfanyl]-5-fluorophenyl}sulfonyl)-3-methyl-1H-indol-5-yl]acetic acid, 5-fluoro-2-methyl-1-{{6-(quinolin-3-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl}carbonyl}-1H-indole-3-carboxylic acid, [1-({4-[2-(6-chloropyridin-2-yl)ethoxy]cyclohexyl}carbonyl)-2-methyl-1H-indol-7-yl]acetic acid, [1-({5-[(6-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy]-1,3,4-thiadiazol-
 20 2-yl}carbonyl)-4-fluoro-2-methyl-1H-indol-6-yl]acetic acid, {1-[6-(1,3-dihydro-2-benzofuran-1-ylmethoxy)-2-naphthoyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl}acetic acid, {1-[(5-{2-[(2-ethoxyethyl)(methyl)amino]ethoxy}piperazin-2-yl)carbonyl]-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-7-yl}acetic acid, {2-methyl-1-[(5-phenylpyrazin-2-yl)carbonyl]-1H-indol-6-yl}acetic acid, {5-butyl-1-[(5-hydroxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbonyl]-2-methyl-1H-indol-7-yl}acetic acid, 3-[1-
 25 ({4-[2-(isoxazol-3-ylmethoxy)ethoxy]-1,3-thiazol-2-yl}carbonyl)-6-methoxy-2-methyl-1H-indol-4-yl]propanoic acid, {2-ethyl-7-methyl-1-[2,3,5,6-tetramethyl-4-(3-pyrazin-2-ylpropyl)benzoyl]-1H-indol-5-yl}acetic acid, (4-chloro-1-{2,5-difluoro-4-[(tetrahydro-2H-

pyran-2-ylmethyl)sulfanyl]benzoyl}-1H-indol-5-yl)acetic acid or 1-[(5-hydroxypyridin-3-yl)carbonyl]-2-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid,
a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof or a prodrug thereof.

5 With regard to the specific compounds, a preferred compound is the compound mentioned in Examples or the compound mentioned in Table 1 to Table 60, more preferred compound is the compound mentioned in Examples.

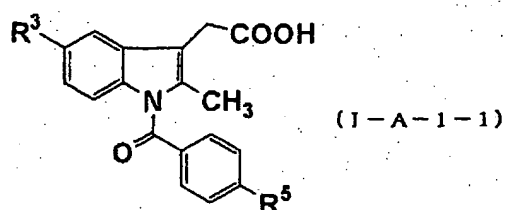
In the tables, all symbols have the same meanings as described above.

Table 1



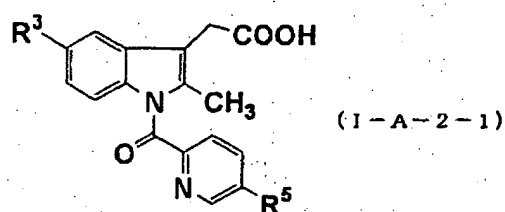
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 2



No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 3



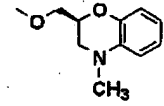
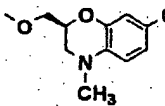
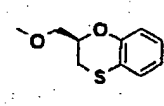
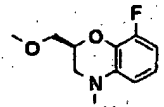
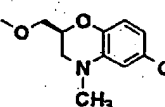
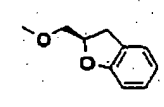
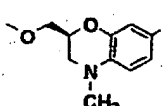
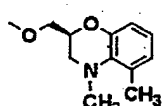
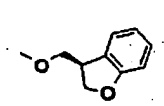
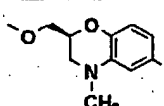
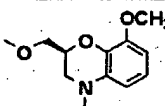
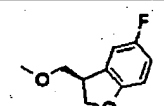
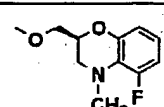
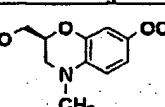
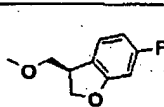
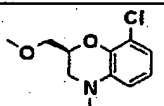
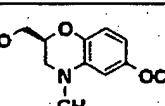
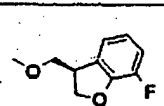
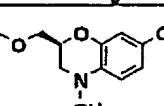
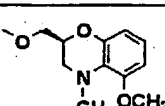
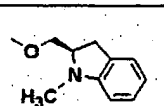
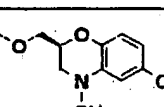
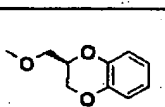
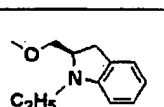
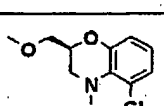
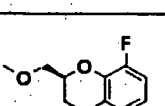
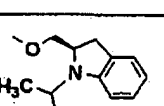
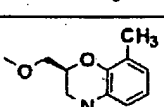
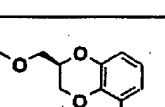
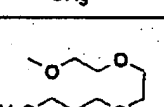
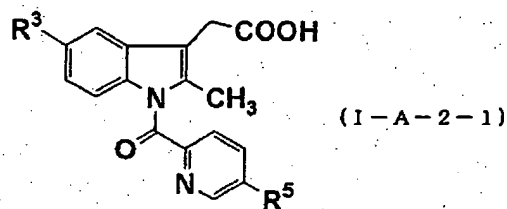
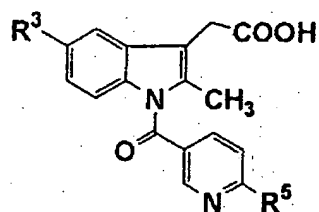
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 4



No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 5



(1-A-3-1)

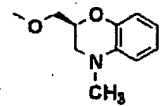
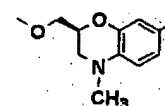
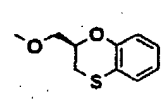
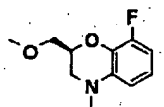
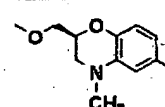
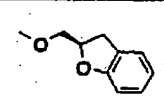
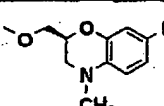
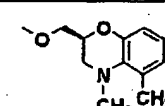
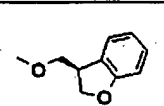
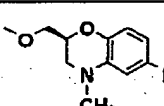
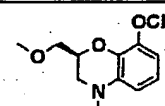
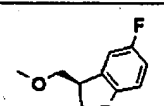
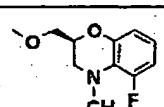
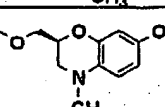
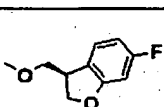
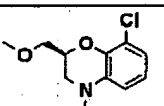
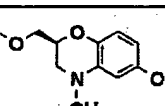
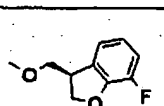
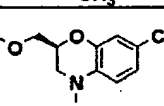
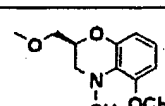
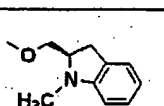
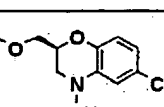
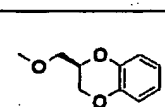
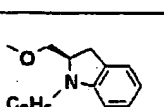
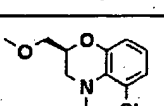
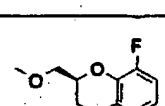
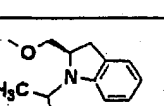
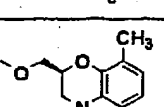
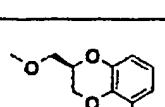
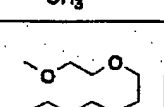
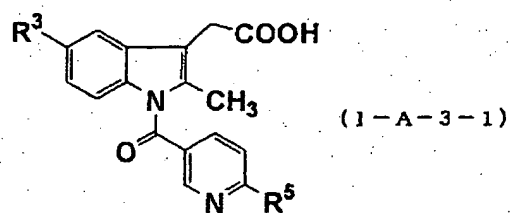
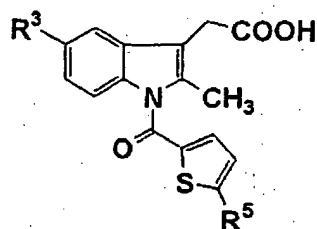
No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH₃		54	CH₃		104	CH₃	
5	CH₃O		55	CH₃O		105	CH₃O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH₃		59	CH₃		109	CH₃	
10	CH₃O		60	CH₃O		110	CH₃O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH₃		64	CH₃		114	CH₃	
15	CH₃O		65	CH₃O		115	CH₃O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH₃		69	CH₃		119	CH₃	
20	CH₃O		70	CH₃O		120	CH₃O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH₃		74	CH₃		124	CH₃	
25	CH₃O		75	CH₃O		125	CH₃O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH₃		79	CH₃		129	CH₃	
30	CH₃O		80	CH₃O		130	CH₃O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH₃		84	CH₃		134	CH₃	
35	CH₃O		85	CH₃O		135	CH₃O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH₃		89	CH₃		139	CH₃	
40	CH₃O		90	CH₃O		140	CH₃O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH₃		94	CH₃		144	CH₃	
45	CH₃O		95	CH₃O		145	CH₃O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH₃		99	CH₃		149	CH₃	
50	CH₃O		100	CH₃O		150	CH₃O	

Table 6



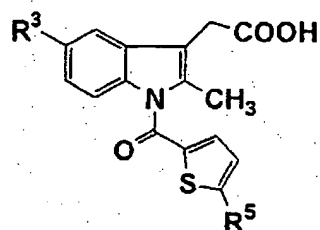
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 7



No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

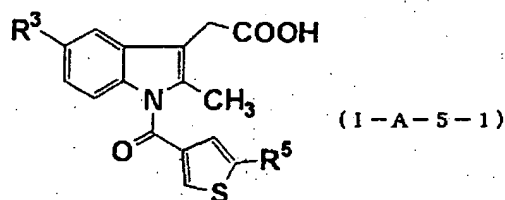
Table 8



(I-A-4-1)

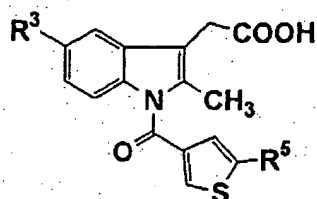
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 9



No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

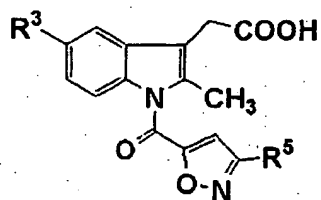
Table 10



(I-A-5-1)

No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

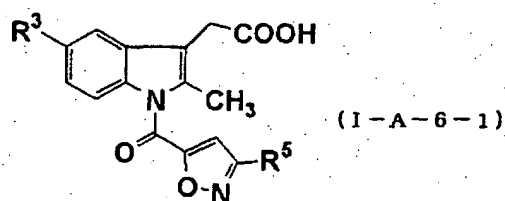
Table 11



(I-A-6-1)

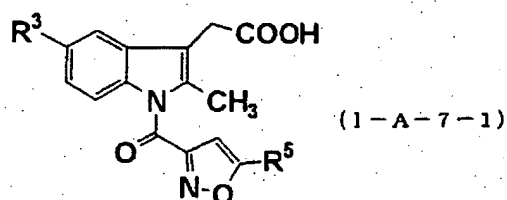
No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵
1	H		61	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH₃		54	CH₃		104	CH₃	
5	CH₃O		55	CH₃O		105	CH₃O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH₃		59	CH₃		109	CH₃	
10	CH₃O		60	CH₃O		110	CH₃O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH₃		64	CH₃		114	CH₃	
15	CH₃O		65	CH₃O		115	CH₃O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH₃		69	CH₃		119	CH₃	
20	CH₃O		70	CH₃O		120	CH₃O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH₃		74	CH₃		124	CH₃	
25	CH₃O		75	CH₃O		125	CH₃O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH₃		79	CH₃		129	CH₃	
30	CH₃O		80	CH₃O		130	CH₃O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH₃		84	CH₃		134	CH₃	
35	CH₃O		85	CH₃O		135	CH₃O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH₃		89	CH₃		139	CH₃	
40	CH₃O		90	CH₃O		140	CH₃O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH₃		94	CH₃		144	CH₃	
45	CH₃O		95	CH₃O		145	CH₃O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH₃		99	CH₃		149	CH₃	
50	CH₃O		100	CH₃O		150	CH₃O	

Table 12



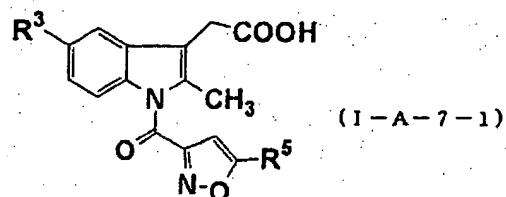
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 13



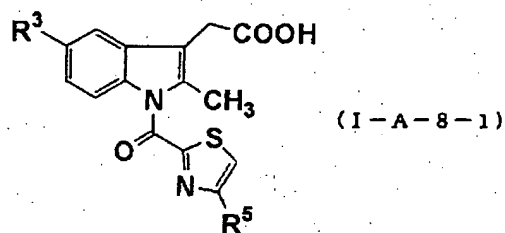
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 14



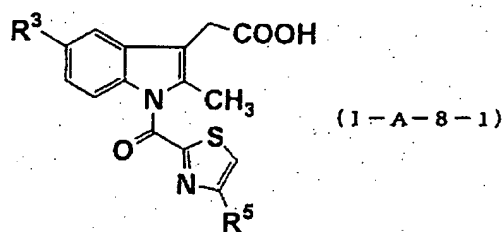
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		61	H		101	H	
2	F		62	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 15



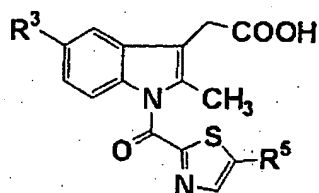
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 16



No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

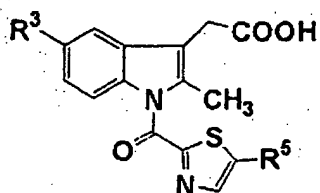
Table 17



(1-A-8-2)

No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

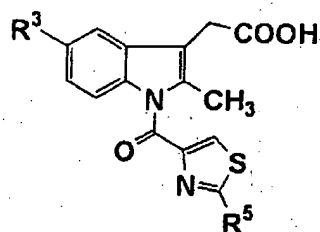
Table 18



(1-A-8-2)

No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	H		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

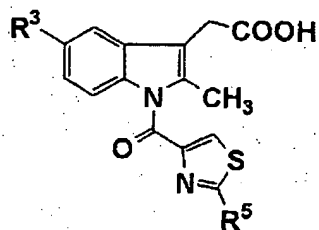
Table 19



(I-A-9-1)

No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

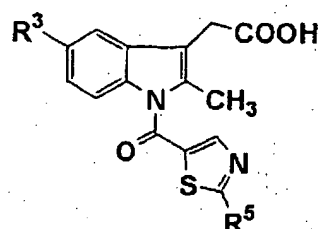
Table 20



(I-A-9-1)

No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

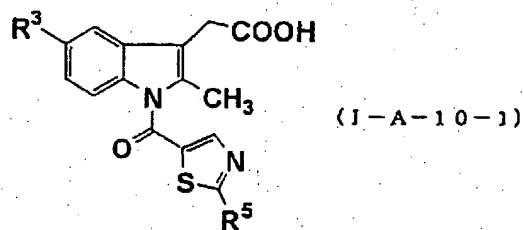
Table 21



(I-A-10-1)

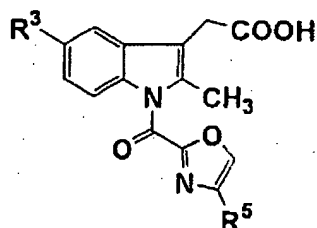
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 22



No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

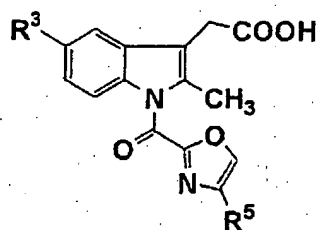
Table 23



(I-A-11-1)

No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH₃		54	CH₃		104	CH₃	
5	CH₃O		55	CH₃O		105	CH₃O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH₃		59	CH₃		109	CH₃	
10	CH₃O		60	CH₃O		110	CH₃O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH₃		64	CH₃		114	CH₃	
15	CH₃O		65	CH₃O		115	CH₃O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH₃		69	CH₃		119	CH₃	
20	CH₃O		70	CH₃O		120	CH₃O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH₃		74	CH₃		124	CH₃	
25	CH₃O		75	CH₃O		125	CH₃O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH₃		79	CH₃		129	CH₃	
30	CH₃O		80	CH₃O		130	CH₃O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH₃		84	CH₃		134	CH₃	
35	CH₃O		85	CH₃O		135	CH₃O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH₃		89	CH₃		139	CH₃	
40	CH₃O		90	CH₃O		140	CH₃O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH₃		94	CH₃		144	CH₃	
45	CH₃O		95	CH₃O		145	CH₃O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH₃		99	CH₃		149	CH₃	
50	CH₃O		100	CH₃O		150	CH₃O	

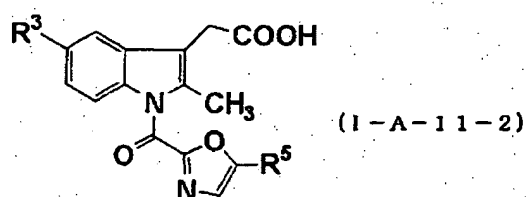
Table 24



(1-A-11-1)

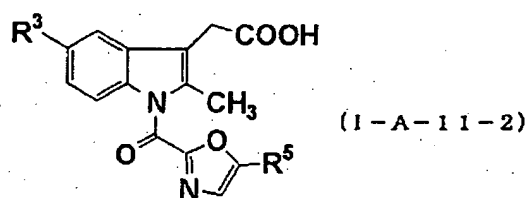
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 25



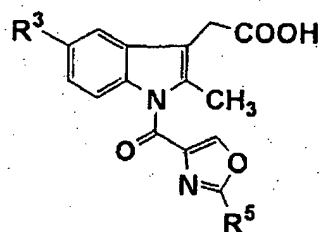
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 26



No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

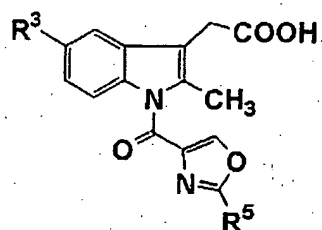
Table 27



(I-A-12-1)

No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

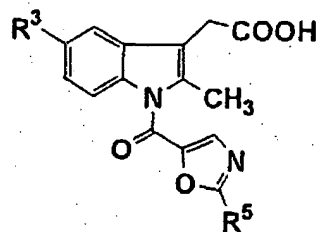
Table 28



(1-A-12-1)

No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 29



(1-A-13-1)

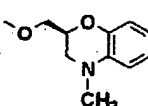
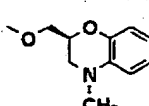
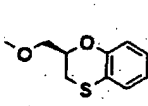
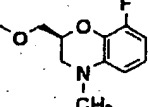
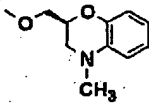
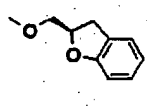
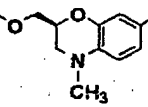
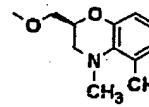
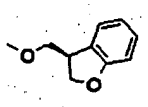
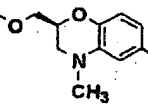
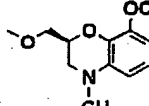
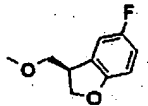
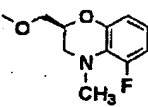
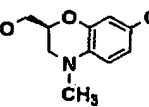
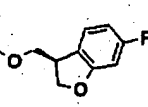
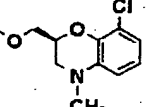
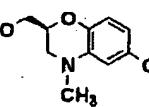
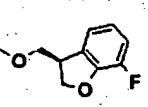
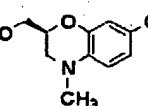
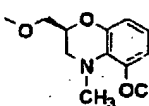
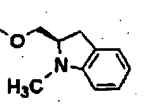
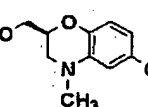
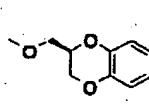
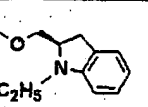
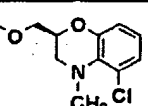
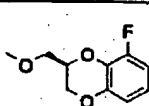
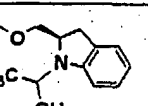
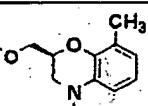
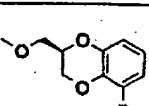
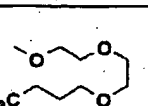
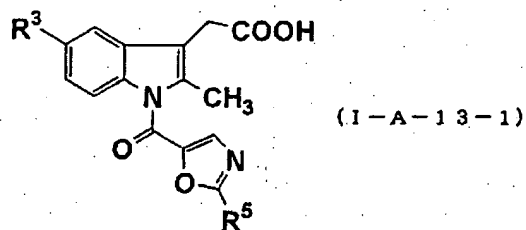
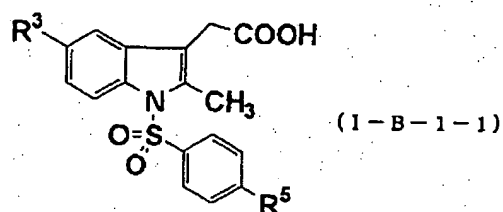
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 30



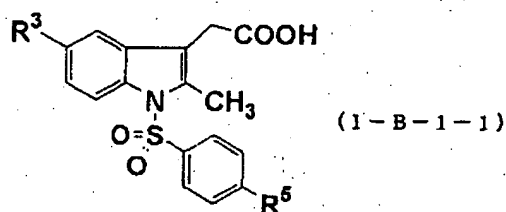
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 31



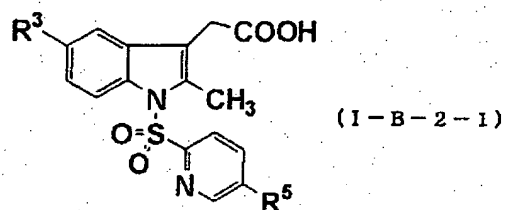
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 32



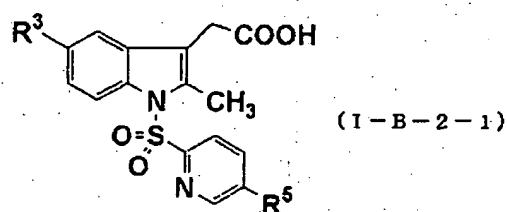
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 33



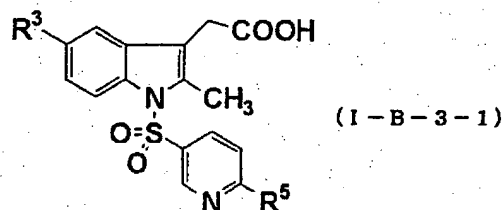
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 34



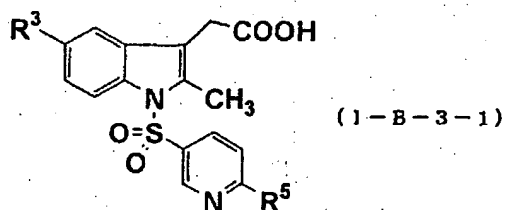
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 35



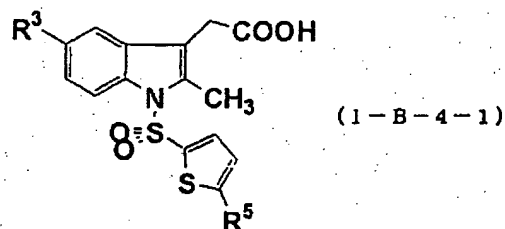
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 36



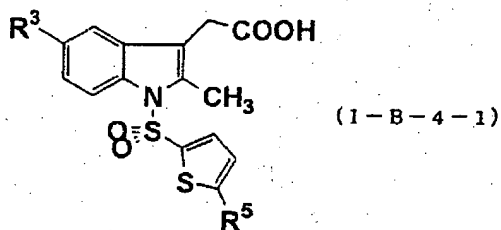
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 37



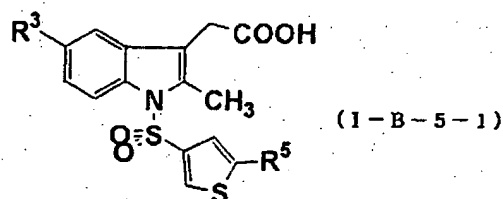
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 38



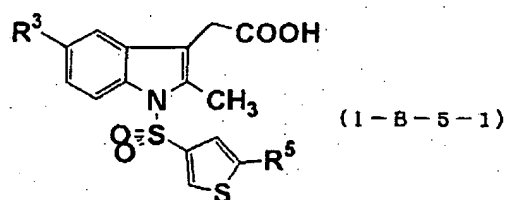
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 39



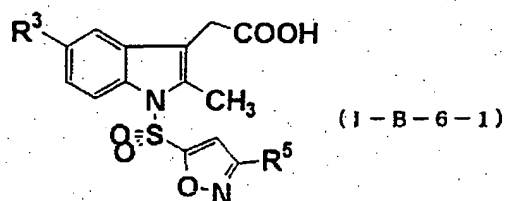
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 40



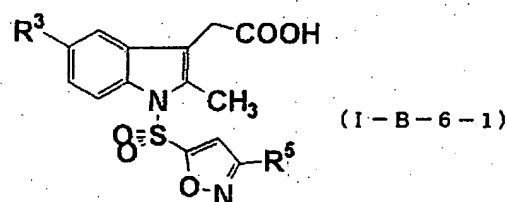
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 41



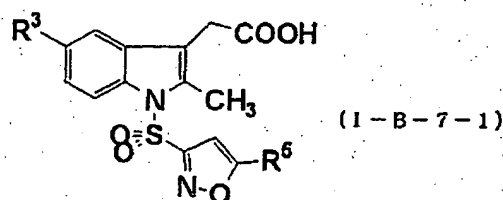
No.	R ³	-R ⁶	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 42



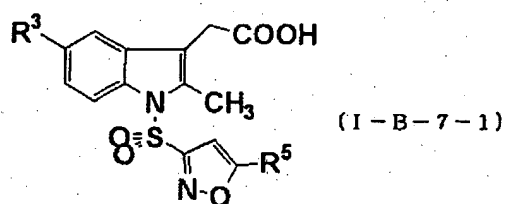
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 43



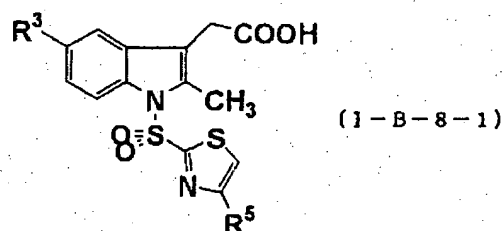
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 44



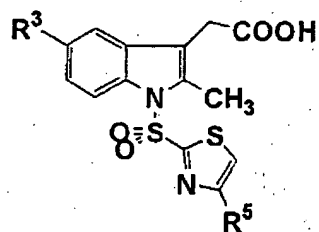
No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH₃		54	CH₃		104	CH₃	
5	CH₃O		55	CH₃O		105	CH₃O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH₃		59	CH₃		109	CH₃	
10	CH₃O		60	CH₃O		110	CH₃O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH₃		64	CH₃		114	CH₃	
15	CH₃O		65	CH₃O		115	CH₃O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH₃		69	CH₃		119	CH₃	
20	CH₃O		70	CH₃O		120	CH₃O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH₃		74	CH₃		124	CH₃	
25	CH₃O		75	CH₃O		125	CH₃O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH₃		79	CH₃		129	CH₃	
30	CH₃O		80	CH₃O		130	CH₃O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH₃		84	CH₃		134	CH₃	
35	CH₃O		85	CH₃O		135	CH₃O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH₃		89	CH₃		139	CH₃	
40	CH₃O		90	CH₃O		140	CH₃O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH₃		94	CH₃		144	CH₃	
45	CH₃O		95	CH₃O		145	CH₃O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH₃		99	CH₃		149	CH₃	
50	CH₃O		100	CH₃O		150	CH₃O	

Table 45



No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

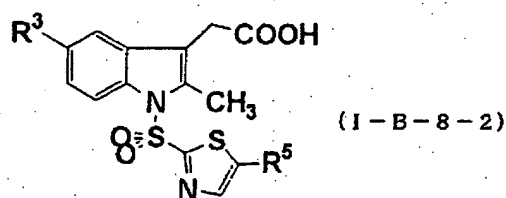
Table 46



(1-B-8-1)

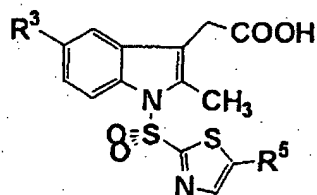
No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH₃		54	CH₃		104	CH₃	
5	CH₃O		55	CH₃O		105	CH₃O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH₃		59	CH₃		109	CH₃	
10	CH₃O		60	CH₃O		110	CH₃O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH₃		64	CH₃		114	CH₃	
15	CH₃O		65	CH₃O		115	CH₃O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH₃		69	CH₃		119	CH₃	
20	CH₃O		70	CH₃O		120	CH₃O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH₃		74	CH₃		124	CH₃	
25	CH₃O		75	CH₃O		125	CH₃O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH₃		79	CH₃		129	CH₃	
30	CH₃O		80	CH₃O		130	CH₃O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH₃		84	CH₃		134	CH₃	
35	CH₃O		85	CH₃O		135	CH₃O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH₃		89	CH₃		139	CH₃	
40	CH₃O		90	CH₃O		140	CH₃O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH₃		94	CH₃		144	CH₃	
45	CH₃O		95	CH₃O		145	CH₃O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH₃		99	CH₃		149	CH₃	
50	CH₃O		100	CH₃O		150	CH₃O	

Table 47



No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 48



(I-B-8-2)

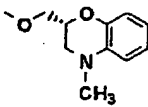
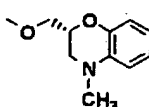
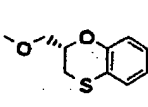
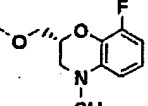
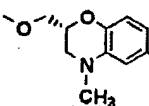
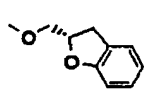
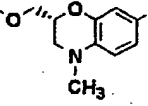
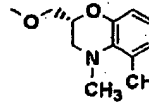
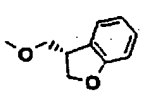
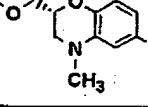
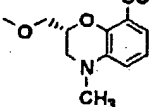
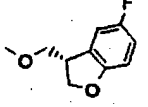
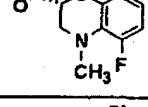
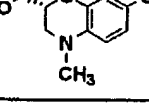
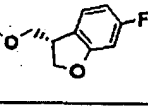
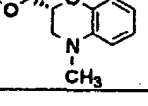
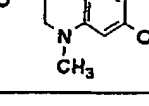
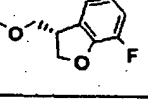
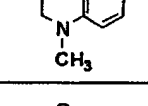
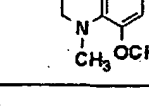
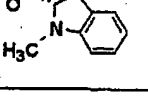
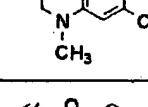
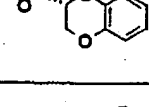
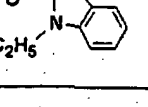
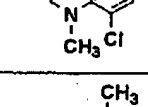
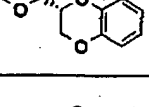
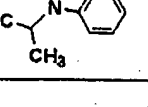
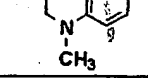
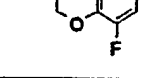
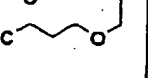
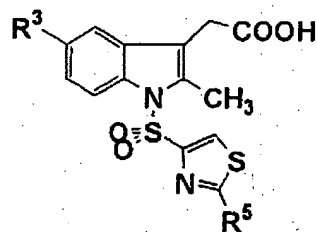
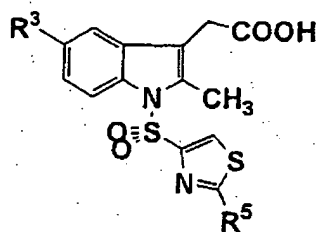
No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH₃		54	CH₃		104	CH₃	
5	CH₃O		55	CH₃O		105	CH₃O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH₃		59	CH₃		109	CH₃	
10	CH₃O		60	CH₃O		110	CH₃O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH₃		64	CH₃		114	CH₃	
15	CH₃O		65	CH₃O		115	CH₃O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH₃		69	CH₃		119	CH₃	
20	CH₃O		70	CH₃O		120	CH₃O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH₃		74	CH₃		124	CH₃	
25	CH₃O		75	CH₃O		125	CH₃O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH₃		79	CH₃		129	CH₃	
30	CH₃O		80	CH₃O		130	CH₃O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH₃		84	CH₃		134	CH₃	
35	CH₃O		85	CH₃O		135	CH₃O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH₃		89	CH₃		139	CH₃	
40	CH₃O		90	CH₃O		140	CH₃O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH₃		94	CH₃		144	CH₃	
45	CH₃O		95	CH₃O		145	CH₃O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH₃		99	CH₃		149	CH₃	
50	CH₃O		100	CH₃O		150	CH₃O	

Table 49



No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

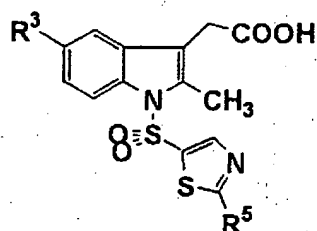
Table 50



(I-B-9-1)

No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

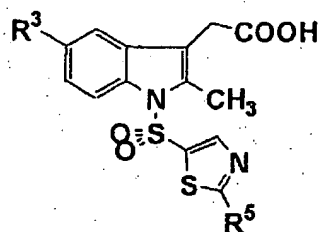
Table 51



(I-B-10-1)

No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

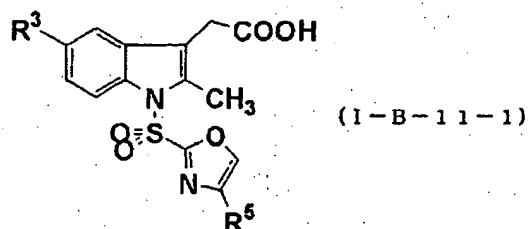
Table 52



(1-B-10-1)

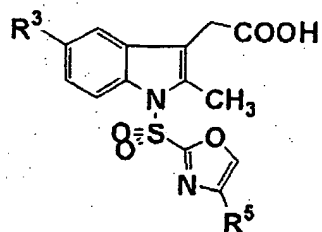
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 53



No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

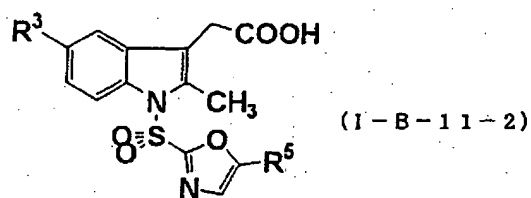
Table 54



(I-B-11-1)

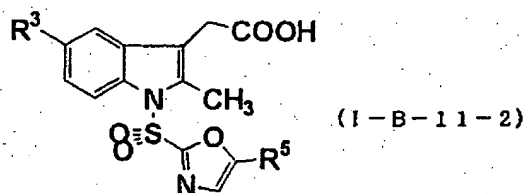
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 55



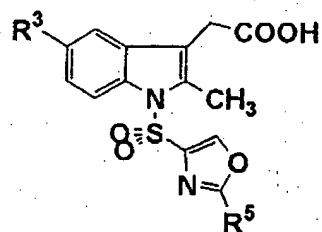
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
6	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 56



No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

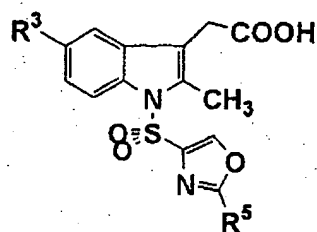
Table 57



(I-B-12-1)

No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

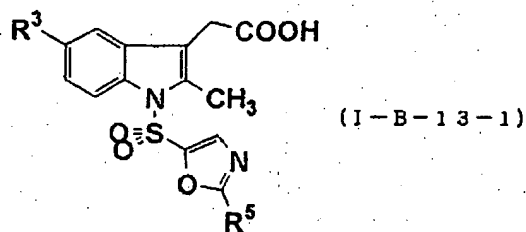
Table 58



(I-B-12-1)

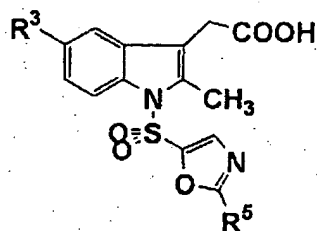
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

Table 59



No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵	No.	R³	-R⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH₃		54	CH₃		104	CH₃	
5	CH₃O		55	CH₃O		105	CH₃O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH₃		59	CH₃		109	CH₃	
10	CH₃O		60	CH₃O		110	CH₃O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH₃		64	CH₃		114	CH₃	
15	CH₃O		65	CH₃O		115	CH₃O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH₃		69	CH₃		119	CH₃	
20	CH₃O		70	CH₃O		120	CH₃O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH₃		74	CH₃		124	CH₃	
25	CH₃O		75	CH₃O		125	CH₃O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH₃		79	CH₃		129	CH₃	
30	CH₃O		80	CH₃O		130	CH₃O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH₃		84	CH₃		134	CH₃	
35	CH₃O		85	CH₃O		135	CH₃O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH₃		89	CH₃		139	CH₃	
40	CH₃O		90	CH₃O		140	CH₃O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH₃		94	CH₃		144	CH₃	
45	CH₃O		95	CH₃O		145	CH₃O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH₃		99	CH₃		149	CH₃	
50	CH₃O		100	CH₃O		150	CH₃O	

Table 60



(I-B-13-1)

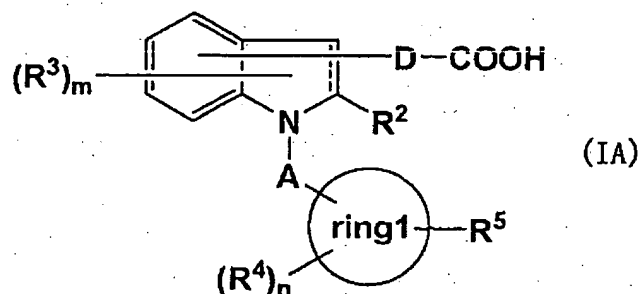
No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵	No.	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

The compound of the present invention specifically binds to CRTH2 receptors and/or DP receptors, and has selectivity against prostanoid receptors. Especially, it binds weakly to prostanoid receptors except for PGD₂ receptor. In addition, the compounds of the present invention are the compounds having excellent solubility and absorptivity. Such physical, chemical and pharmacological properties are important for developing as pharmaceuticals and it is believed that the compounds of the present invention have requirements for very useful pharmaceuticals [*The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* (17th Ed.), published by Merck & Co.].

10 Process for Production of the Compounds of the Present Invention:

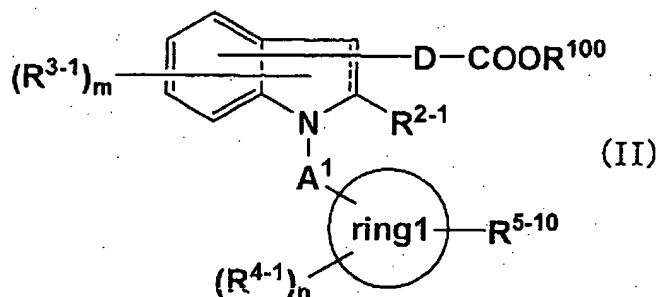
The compound of the present invention represented by formula (I) are able to be produced by the method as shown below or shown in Examples.

- a) Among the compounds represented by formula (I), the compound in which R¹ represents -COR⁶ and R⁶ represents hydroxy, i.e. those represented by formula (IA)



(wherein all symbols have the same meanings as described above), is able to be produced according to the process as mentioned below.

- The compound represented by formula (IA) can be produced subjecting the compound represented by formula (II)



- (wherein R¹⁰⁰ is a protective group of carboxyl; R²⁻¹, R³⁻¹, R⁴⁻¹, R⁵⁻¹⁰ and A¹ are the same meanings as R², R³, R⁴, R⁵ and A respectively, hydroxy or amino in the group represented by R²⁻¹, R³⁻¹, R⁴⁻¹, R⁵⁻¹⁰ and A¹ is protected if necessary; and other symbols have the same meaning as defined above) to deprotection of protective group of carboxyl followed by subjecting to deprotection, if necessary.

Deprotection reaction of a protective group for carboxyl, hydroxyl or amino is known and its examples are as follows.

- (1) a hydrolyzing reaction with an alkali;
- (2) a deprotection reaction under an acidic condition;
- (3) a deprotection reaction by hydrogenolysis;
- (4) a deprotection reaction of silyl;
- (5) a deprotection reaction using metal; and
- (6) a deprotection reaction using an organic metal.

Those methods will be specifically illustrated as follows.

10 (1) A deprotection reaction using an alkali is carried out, for example, at the temperature of 0 to 40°C using a hydroxide of alkaline metal (such as sodium hydroxide, potassium hydroxide and lithium hydroxide), a hydroxide of alkaline earth metal (such as barium hydroxide and calcium hydroxide), a carbonate (such as sodium carbonate and potassium carbonate), an aqueous solution thereof or a mixture thereof in an organic solvent
15 (such as methanol, tetrahydrofuran and dioxane).

(2) A deprotection reaction under an acidic condition is carried out, for example, at the temperature of 0 to 100°C with or without 2,2,2-trifluoroethanol, in an organic acid (such as acetic acid, trifluoroacetic acid, methanesulfonic acid and p-tosylic acid), an inorganic acid (hydrochloric acid and sulfuric acid) or a mixture thereof (such as hydrogen bromide/acetic
20 acid) in an organic solvent (such as dichloromethane, chloroform, dioxane, ethyl acetate and anisole).

(3) A deprotection reaction by hydrogenolysis is carried out, for example, at the temperature of 0 to 200°C in a hydrogen atmosphere of ordinary pressure or high pressure or in the presence of ammonium formate in the presence of a catalyst [such as palladium-carbon, palladium black, palladium hydroxide, platinum oxide and Raney nickel] in a solvent (such as an ether type (such as tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethyl ether), an alcohol type (such as methanol and ethanol), a benzene type (such as benzene and toluene), a ketone type (such as acetone and methyl ethyl ketone), a nitrile type (such as acetonitrile), an amide type (such as dimethylformamide), water, ethyl acetate, acetic acid or a mixed solvent
25 comprising two or more thereof].

(4) A deprotection reaction of silyl is carried out, for example, at the temperature of 0 to 40°C using tetrabutylammonium fluoride in an organic solvent miscible with water (such as tetrahydrofuran and acetonitrile).

(5) A deprotection reaction using metal is carried out, for example, at the temperature
35 of 0 to 40°C with ultrasonic wave, if necessary, in the presence of powdery zinc in an acidic solvent (such as acetic acid, a buffer of pH 4.2 to 7.2 and a mixed solution of a solution thereof with an organic solvent such as tetrahydrofuran).

(6) A deprotection reaction using a metal complex is carried out, for example, at the temperature of 0 to 40°C using a metal complex such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium
40 (0), bis(triphenylphosphine) palladium (II) dichloride, palladium (II) acetate and tris(triphenylphosphine) rhodium (I) chloride) in the presence or absence of a phosphine agent

(such as triphenyl phosphine) in the presence of a trap reagent (such as tributyltin hydride, triethylsilane, dimedone, morpholine, diethylamine and pyrrolidine), an organic acid (such as acetic acid, formic acid and 2-ethylhexanoic acid) and/or an organic acid salt (such as sodium 2-ethylhexanoate and potassium 2-ethylhexanoate) in an organic solvent (such as dichloromethane, dimethylformamide, tetrahydrofuran, ethyl acetate, acetonitrile, dioxane and ethanol), water or a mixed solvent thereof.

Besides the above-mentioned method, for example, a deprotection reaction may be carried out by a method mentioned in "T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999".

The protective group for carboxyl includes such as methyl, ethyl, allyl, t-butyl, trichloroethyl, benzyl (Bn), phenacyl, p-methoxybenzyl, trityl, 2-chlorotrityl, and solid-phase support which those structures linked and the like.

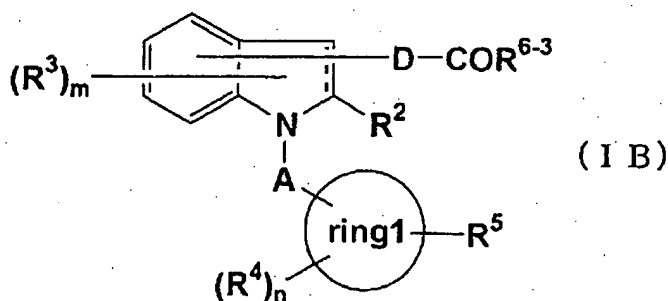
The protective group for hydroxyl includes such as methyl, trityl, methoxymethyl (MOM), 1-ethoxyethyl (EE), methoxyethoxymethyl (MEM), 2-tetrahydropyranyl (THP), trimethylsilyl (TMS), triethylsilyl (TES), t-butyltrimethylsilyl (TBDMS), t-butylphenylsilyl (TBDPS), acetyl (Ac), pivaloyl, benzoyl, benzyl (Bn), p-methoxybenzyl, allyloxycarbonyl (Alloc) and 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc).

The protective group of amino includes such as benzyloxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl, allyloxycarbonyl (Alloc), 1-methyl-1-(4-biphenyl)ethoxycarbonyl (Bpoc), trifluoroacetyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, benzyl (Bn), p-methoxybenzyl, benzyloxymethyl (BOM) and 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM) and the like.

With regard to the protective group for carboxyl, for hydroxyl and for amino, there is no particular limitation to the above ones so far as it is a group which is able to be easily and selectively detached. For example, a deprotection reaction may be carried out by a method mentioned in "T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999".

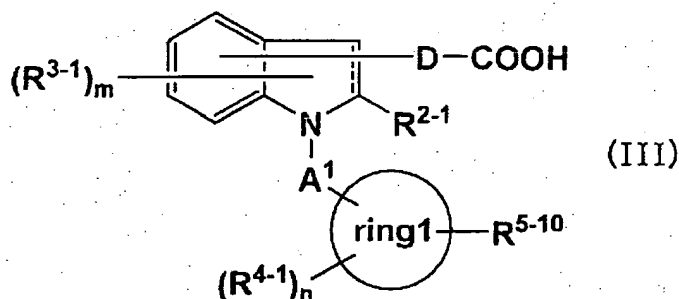
- As persons skilled in the art can easily understand it, the aimed compound of the present invention is able to be easily produced by using appropriate ones among those deprotection reactions.

b) Among the compounds represented by formula (I), the compound in which R^1 represents $-\text{COR}^6$, and R^6 represents C1-6 alkoxy, C1-6 alkoxy substituted with phenyl, or C2-6 alkenyloxy, *i.e.* those represented by formula (IB)

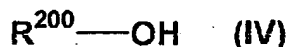


(wherein R^{6-3} represents C1-6 alkoxy, C1-6 alkoxy substituted with phenyl, or C2-6 alkenyloxy; other symbols have the same meanings as described above), is able to be produced according to the process as mentioned below.

The compound represented by formula (IB) is able to be produced subjecting the compound represented by formula (III)



(wherein all symbols have the same meaning as defined above) to an esterification reaction with formula (IV)



(wherein R^{200} represents C1-6 alkyl, C1-6 alkyl substituted with phenyl, or C2-6 alkenyl) followed, by subjecting to deprotection, if necessary.

Esterification reaction has been known and its examples are

- (1) a process using an acid halide,
- (2) a process using a mixed acid anhydride and
- (3) a process using a condensing agent.

Such processes will be specifically illustrated as follows.

(1) A process using an acid halide is carried out, for example, in such a manner that carboxylic acid reacts with an agent for producing an acid halide (such as oxalyl chloride and thionyl chloride) in an organic solvent (such as chloroform, dichloromethane, diethyl ether and tetrahydrofuran) or without solvent at -20°C to refluxing temperature and the resulting acid halide reacts with an alcohol in the presence of a base (such as pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine and diisopropylethylamine) in an inert organic solvent (such as chloroform, dichloromethane, diethyl ether and tetrahydrofuran) at the temperature of 0 to 40°C . It is also possible to conduct the reaction with an acid halide at 0 to 40°C in an organic solvent (such as dioxane and tetrahydrofuran) using an aqueous solution of alkali (such as aqueous solution of sodium bicarbonate and an aqueous solution of sodium hydroxide).

(2) A process using a mixed acid anhydride is carried out, for example, in such a manner that carboxylic acid is made to react with an acid halide (such as pivaloyl chloride, tosyl chloride or mesyl chloride) or with an acid derivative (such as ethyl chloroformate and isobutyl chloroformate) at 0 to 40°C in the presence or absence of an organic solvent (such as chloroform, dichloromethane, diethyl ether and tetrahydrofuran) or without a solvent in the

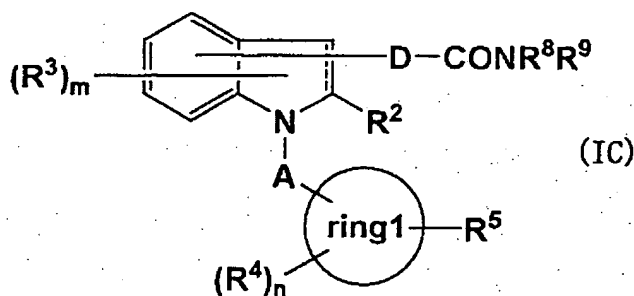
presence of a base (such as pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine and diisopropylethylamine) and the resulting mixed acid anhydride is made to react with an alcohol at 0 to 40°C in an organic solvent (such as chloroform, dichloromethane, diethyl ether and tetrahydrofuran).

- 5 (3) A process using a condensing agent is carried out, for example, in such a manner that carboxylic acid and an alcohol are subjected to a reaction at 0 to 40°C with or without 1-hydroxybenztriazole (HOBt) using a condensing agent (such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimide (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), 2-chloro-1-methylpyridinium iodide and 1-propylphosphonic acid cyclic anhydride in
10 the presence or absence of a base (such as pyridine, triethylamine, dimethylanilin and dimethylaminopyridine) in an organic solvent (such as chloroform, dichloromethane, dimethylformamide, diethyl ether and tetrahydrofuran) or without a solvent.

It is preferred that all of the reactions (1), (2) and (3) are carried out in an atmosphere of inert gas (such as argon and nitrogen) under an anhydrous condition.

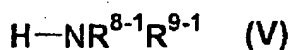
- 15 A deprotection reaction of protection group is able to be carried out by the same methods as those mentioned above.

c) Among the compounds represented by formula (I), the compound in which R^1 represents $-\text{COR}^6$, and R^6 represents $-\text{NR}^8\text{R}^9$, i.e. those represented by formula (IC)



20 (wherein all symbols have the same meanings as described above), is able to be produced according to the process as mentioned below.

The compound represented by formula (IC) is able to be produced subjecting the compound represented by formula (III) to an amidation reaction with formula (V)



25 (wherein R^{8-1} and R^{9-1} are the same meanings as R^8 and R^9 respectively, hydroxy or amino in the group represented by R^{8-1} and R^{9-1} is protected if necessary; and other symbols have the same meaning as defined above) followed, by subjecting to deprotection, if necessary.

Amidation reaction has been known and its examples are

- 30 (1) a process using an acid halide,
(2) a process using a mixed acid anhydride and
(3) a process using a condensing agent.

Such processes will be specifically illustrated as follows.

(1) A process using an acid halide is carried out, for example, in such a manner that carboxylic acid reacts with an agent for producing an acid halide (such as oxalyl chloride and thionyl chloride) in an organic solvent (such as chloroform, dichloromethane, diethyl ether, tetrahydrofuran and dimethoxyethane) or without solvent at -20°C to refluxing temperature and the resulting acid halide reacts with an amine in the presence of a base (such as pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine and diisopropylethylamine) in an inert organic solvent (such as chloroform, dichloromethane, diethyl ether, tetrahydrofuran, acetonitrile and ethyl acetate) at the temperature of 0 to 40°C . It is also possible to conduct the reaction with an obtained acid halide at 0 to 40°C in an organic solvent (such as dioxane, tetrahydrofuran and dichloromethane) in the presence or absence of a phase-transfer catalyst (such as a quaternary ammonium salt, *e.g.* tetrabutylammonium chloride, triethylbenzylammonium chloride, tri-*n*-octylmethylammonium chloride, trimethyldecylammonium chloride and tetramethylammonium bromide) using an aqueous solution of alkali (such as aqueous solution of sodium bicarbonate and an aqueous solution of sodium hydroxide).

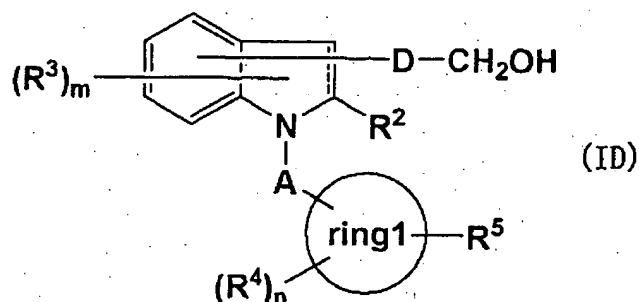
(2) A process using a mixed acid anhydride is carried out, for example, in such a manner that carboxylic acid is made to react with an acid halide (such as pivaloyl chloride, tosyl chloride or mesyl chloride) or with an acid derivative (such as ethyl chloroformate and isobutyl chloroformate) at 0 to 40°C in the presence of an organic solvent (such as chloroform, dichloromethane, diethyl ether and tetrahydrofuran) or without a solvent in the presence of a base (such as pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine and diisopropylethylamine) and the resulting mixed acid anhydride is made to react with an amine at 0 to 40°C in an organic solvent (such as chloroform, dichloromethane, diethyl ether and tetrahydrofuran).

(3) A process using a condensing agent is carried out, for example, in such a manner that carboxylic acid and an amine are subjected to a reaction at 0 to 40°C with or without 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) using a condensing agent (such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimide (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), 2-chloro-1-methylpyridinium iodide and 1-propylphosphonic acid cyclic anhydride in the presence or absence of a base (such as pyridine, triethylamine, dimethylaniline and dimethylaminopyridine) in an organic solvent (such as chloroform, dichloromethane, dimethylformamide, diethyl ether and tetrahydrofuran) or without a solvent.

It is preferred that all of the reactions (1), (2) and (3) are carried out in an atmosphere of inert gas (such as argon and nitrogen) under an anhydrous condition.

A deprotection reaction of protection group is able to be carried out by the same methods as those mentioned above.

d) Among the compounds represented by formula (I), the compound in which R^1 represents $-\text{CH}_2\text{OR}^7$, and R^7 represents a hydrogen atom, *i.e.* those represented by formula (ID)



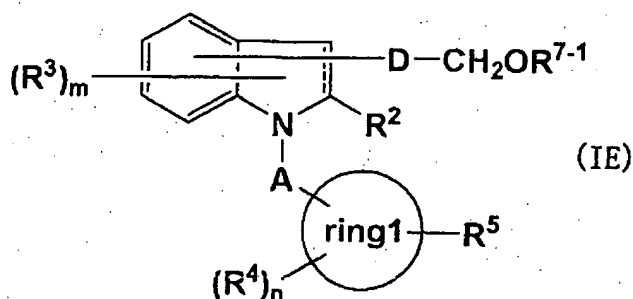
(wherein all symbols have the same meanings as described above), is able to be produced according to the process as mentioned below.

The compound represented by formula (ID) can be produced subjecting the compound represented by formula (III) to reduction reaction followed by subjecting to deprotection, if necessary.

The reduction reaction has been known and it is carried out, for example, in such a manner that carboxylic acid is made to react with a borane complex agent (such as borane-tetrahydrofuran complex, borane-dimethyl sulfide complex) at 0 to 80°C in an organic solvent (such as tetrahydrofuran) or carboxylic acid is made to react with an acid derivatives (such as ethyl chloroformate, isobutyl chloroformate) at 0 to 40°C in an inert organic solvent (such as chloroform, dichloromethane, diethylether, tetrahydrofuran) or without a solvent in the presence of a tertiary amine (such as pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine) and the mixed anhydride is made to react with reducing agent (such as sodium borohydride) at 0 to 40°C in an inert organic solvent (such as chloroform, dichloromethane, diethylether, tetrahydrofuran).

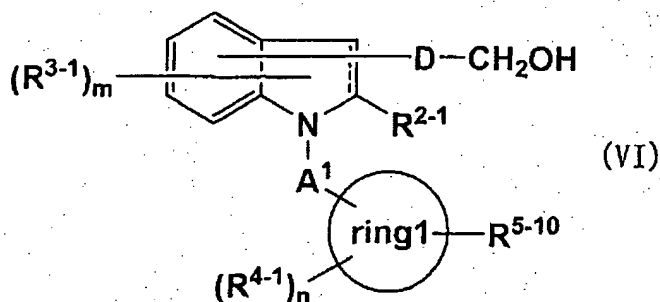
A deprotection reaction of protective group is able to be carried out by the same methods as those mentioned above.

e) Among the compounds represented by formula (I), the compound in which R¹ represents -CH₂OR⁷, and R⁷ represents C2-6 acyl, *i.e.* those represented by formula (IE)

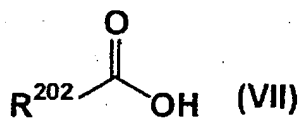


(wherein R⁷⁻¹ represents C2-6 acyl; other symbols have the same meanings as described above), is able to be produced according to the process as mentioned below.

The compound represented by formula (IE) is able to be produced subjecting the compound represented by formula (VI)



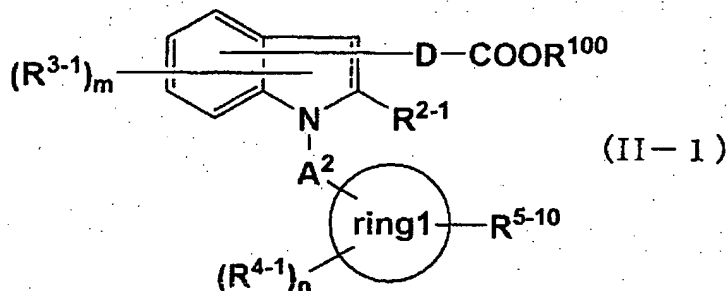
(wherein all symbols have the same meaning as defined above) to an esterification reaction with formula (VII)



5 (wherein R²⁰² represents C1-5 alkyl) followed, by subjecting to deprotection, if necessary.

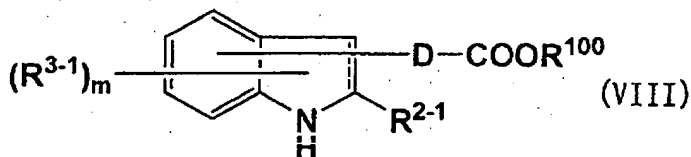
Esterification reaction and deprotection reaction of protection group are able to be carried out by the same methods as those mentioned above.

Among the compounds represented by formula (II), the compound in which A represents carbonyl or -SO₂-, *i.e.* those represented by formula (II-1)

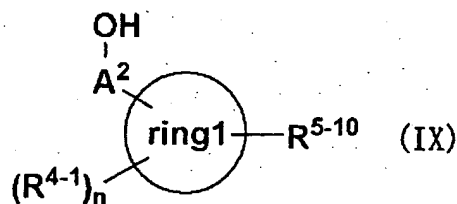


10 (wherein A represents carbonyl or -SO₂-; other symbols have the same meanings as described above), is able to be produced according to the process as mentioned below.

The compound represented by formula (II-1) is able to be produced subjecting the compound represented by formula (VIII)



15 (wherein all symbols have the same meaning as defined above) to an amidation reaction with formula (IX)

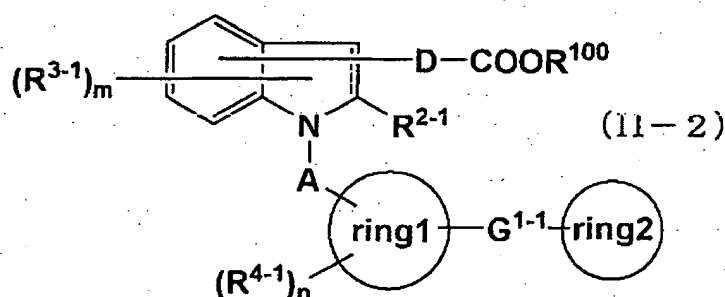


(wherein all symbols have the same meaning as defined above) followed, by subjecting to deprotection, if necessary.

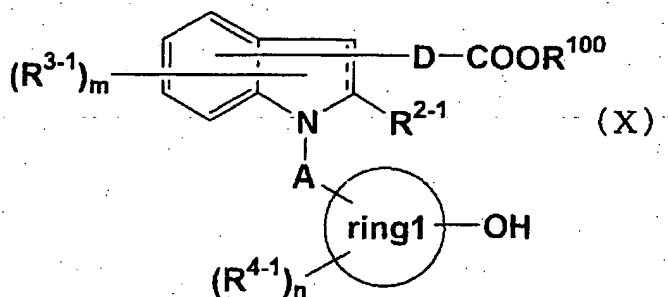
Amidation reaction and deprotection reaction of protection group are able to be carried out by the same methods as those mentioned above.

Also, among the compounds represented by formula (II), the compound in which

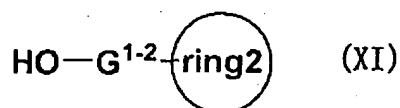
R^5 represents —G—ring2 and G represents $\text{—O—(C1-5 alkylene)—}$, i.e. those represented by formula (II-2)



(wherein G^{1-1} represents $\text{—O—(C1-5 alkylene)—}$; other symbols have the same meanings as described above), is able to be produced subjecting the compound represented by formula (X)



(wherein all symbols have the same meaning as defined above) to an etherification reaction with formula (XI)



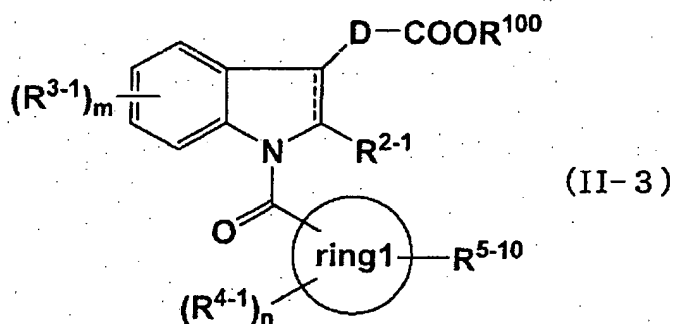
(wherein G^{1-2} represents C1-5 alkylene; other symbols have the same meanings as described above) followed, by subjecting to deprotection, if necessary.

An etherification reaction has been known and, it is carried out, for example, at 0 to 60°C with a corresponding alcohol in the presence of an azo compound (such as diethyl azodicarboxylate (DEAD), diisopropyl azodicarboxylate, 1,1'-(azodicarbonyl)-dipyridine and 1,1'-azobis(N,N-dimethylformamide) and a phosphine compound (such as triphenyl phosphine, tributyl phosphine, trimethyl phosphine and polymer-supported triphenyl phosphine) in an organic solvent (such as dichloromethane, diethyl ether, tetrahydrofuran, acetonitrile, benzene and toluene).

A deprotection reaction of protection group are able to be carried out by the same methods as those mentioned above.

Compounds represented by formulae (II), (IV), (V), (VII), (VIII), (IX), (X) and (XI) have been known per se or are able to be easily produced by known methods.

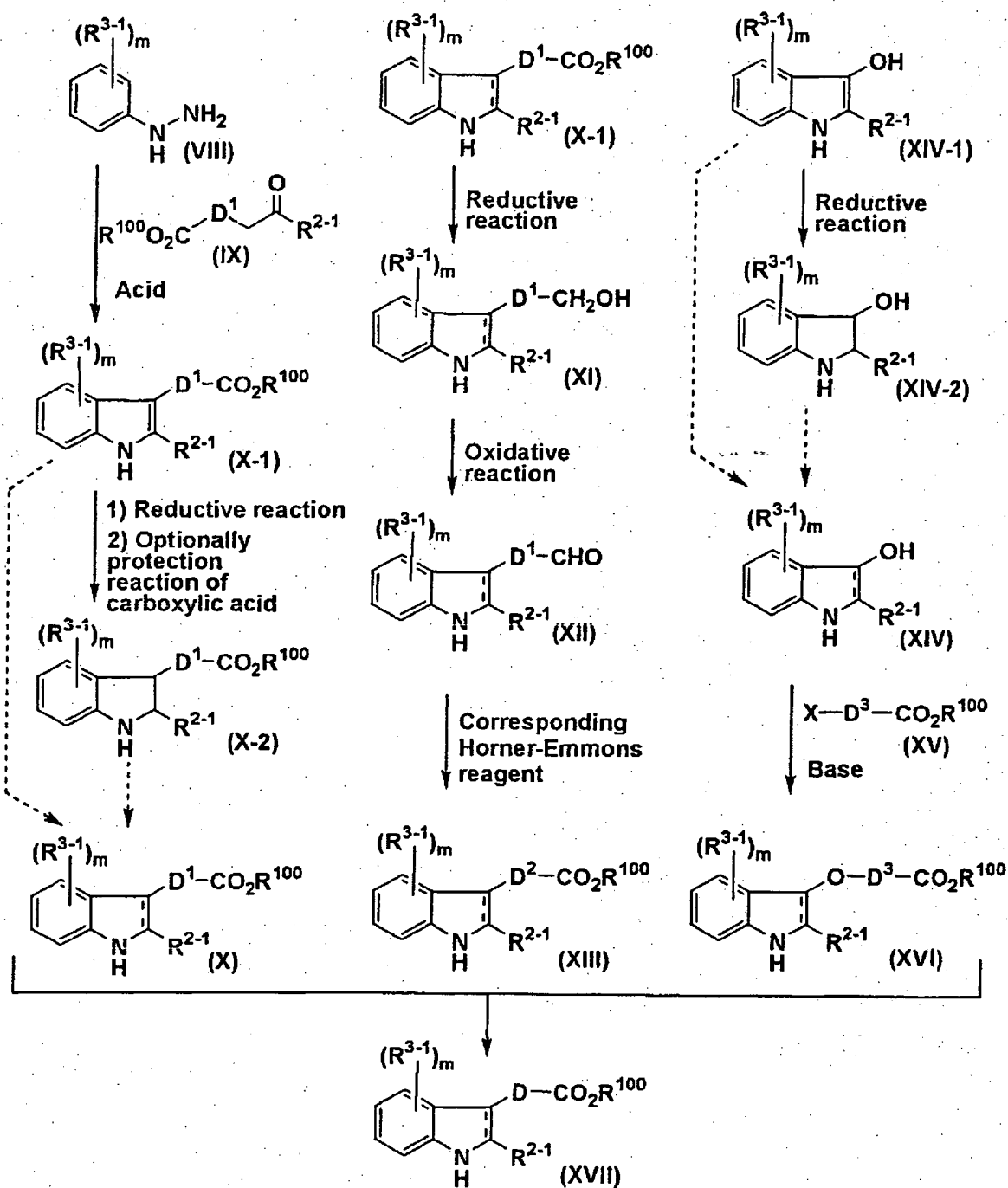
For example, among the compounds represented by formula (II), the compound in which $-D-COOR^{100}$ is substituted at 3-position of indole ring, R^{3-1} is substituted at 4-7 position of indole ring, and A is carbonyl, *i.e.* those represented by formula (II-3)



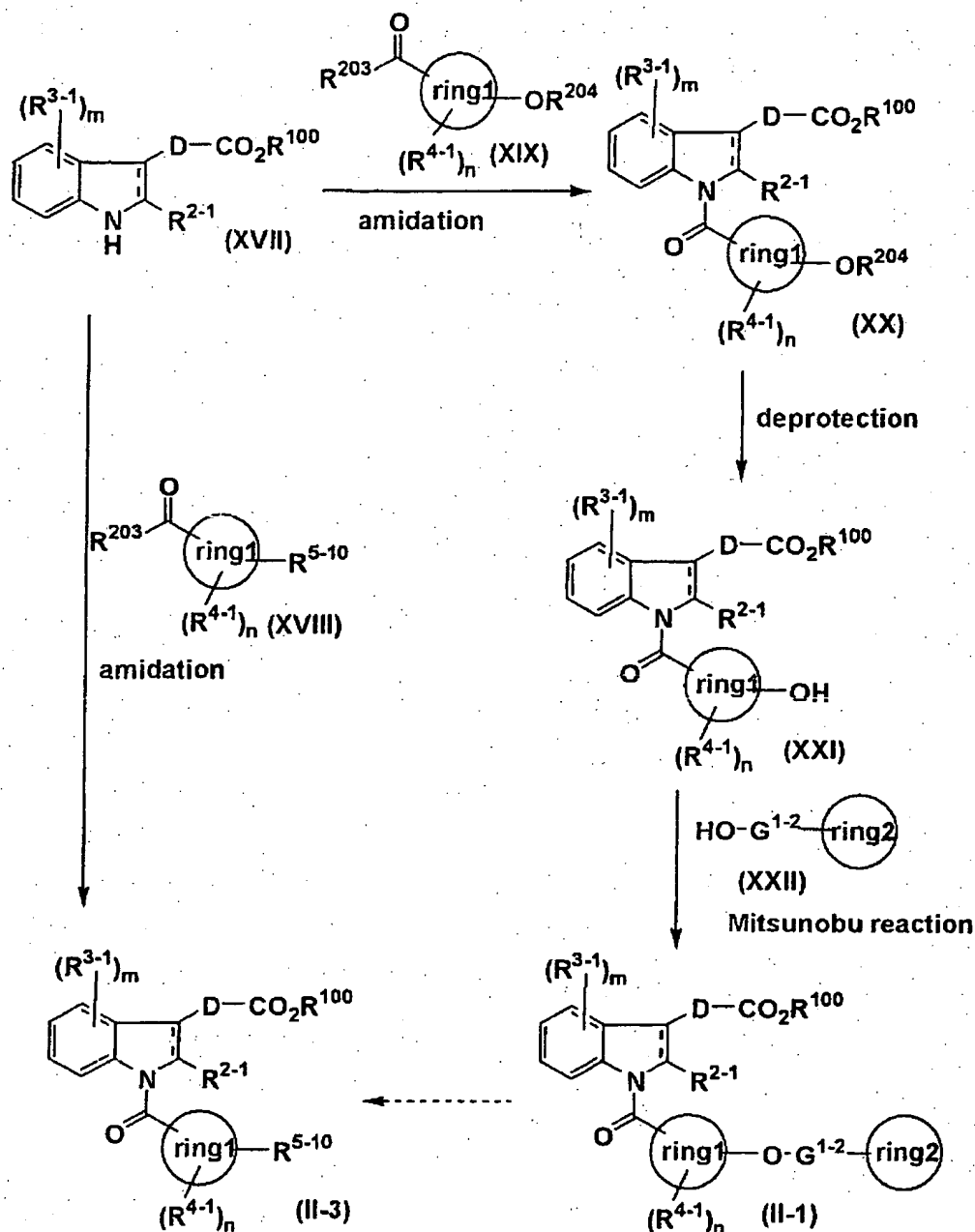
(wherein all symbols have the same meaning as defined above) is able to be produced by the process shown in the following reaction step formula 1 and 2.

In the reaction step formula, D^1 represents a single bond or C1-6 alkylene, D^2 represents C2-6 alkenylene, D^3 represents C1-6 alkylene, R^{203} represents a halogen atom or hydroxy, R^{204} represents protective group for hydroxy and other symbols have the same meanings as those defined above.

reaction step formula 1



reaction step formula 2



In the above reaction step formula 1 and 2, the compounds represented by formulae (VIII), (IX), (XIV-1), (XV), (XVIII), (XIX) and (XXII) used as starting materials have been known or able to be easily produced by known methods.

For example, the compound represented by formula (XIV-1) may be prepared according to a method described in *Tetrahedron*, 30, 1445-1455 (1974).

In each of the reactions mentioned in the present specification, the reaction product is able to be purified by a conventional purifying method such as distillation under ordinary pressure, or high performance liquid chromatography, thin-layer chromatography or column chromatography using silica gel or magnesium silicate and recrystallization. Purification may be carried out for each reaction or after completion of some reactions.

Pharmacological activity of the compound of the present invention:

The compound of the present invention represented by formula (I) binds to human CRTH2 receptor strongly and antagonizes. It was ensured by the following receptor binding experiment and receptor antagonism activity measurement experiment. As for the measuring method, there is general description in WO01/14882, JP2002-98702 and the like. In order to measure the activity of the test substances to CRTH2 receptors easily and accurately, the inventors of the present invention made several improvements. Exemplification is shown in the following.

In all of the assays, the effects of the compound of the present inventions were evaluated using Chinese hamster ovary cells stably expressing the human CRTH2 receptor gene (CRTH2-CHO cells).

Example 1

Ligand binding experiment of the human CRTH2 receptor using [³H]-PGD₂:

After collection of CRTH2-CHO cells by trypsinization, these cells were suspended in Ham's F-12 (Gibco BRL) containing 10% fetal calf serum (FCS), 100 µg/mL streptomycin (Gibco BRL) and 100 U/mL penicillin (Gibco BRL) at a cell density of 3×10^5 cells/mL. A 100 µL portion of this suspension was seeded in each well of a 96-well culture plate (Packard) and cultivated for 2 days at 37°C in an atmosphere of 5% CO₂. After removal of the culture medium, 150 µL Hank's balanced salt solution (HBSS, Gibco BRL) containing 10 mmol/L HEPES (HEPES/HBSS, pH 7.4) was added to each well (cell rinse). Subsequently, cell rinse by HEPES/HBSS was repeated 2 times. After adding 80 µL of 10 mmol/L HEPES/HBSS to each well, 10 µL of vehicle (10 mmol/L HEPES/HBSS containing 1% dimethyl sulfoxide (DMSO)) or vehicle containing compound of the present invention was further added. In the non-specific binding group, non-labeled PGD₂ (final concentration: 10 µmol/L) was added instead of the vehicle or the compound of the present inventions. The reaction was initiated by adding 10 µL of 30 nmol/L [³H]-PGD₂ (Amersham) (final concentration of [³H]-PGD₂: 3 nmol/L) followed by mixing for 1 min. After incubation for 60 min at ambient temperature, the reaction was terminated by removal of the reaction solution and subsequently the cells were rinsed 2 times with 150 µL of 10 mmol/L HEPES/HBSS containing 0.1% bovine serum albumin (BSA, Sigma). After a 130 µL portion of scintillation cocktail (Microscinti 40, Packard) was added to each well followed by mixing for 15 min, radioactivity in each well was determined by liquid scintillation counter for 96-well plate (TopCount, Packard). Specific binding of [³H]-PGD₂ to the human CRTH2 receptor was calculated by subtracting the radioactivity in the non-specific binding group from those in other groups. Inhibition (%) of the specific binding by the compound of the present invention was calculated based upon the specific binding in the vehicle and compound of the present invention groups and subsequently K_i value (dissociation constant of the compound of the present invention) was calculated using estimated IC₅₀ value (concentration of the compound of the present invention needed to inhibit the specific binding in the vehicle group by 50%) according to the following formula.

$$K_i = IC_{50}/(1 + ([L]/K_d))$$

[L]: Concentration of [³H]-PGD₂ (3 nmol/L)

K_d: Dissociation constant of [³H]-PGD₂

5 The K_d value of [³H]-PGD₂ was estimated by non-linear regression analysis using specific binding at various concentrations of [³H]-PGD₂ in accordance with aforementioned procedure.

From the result of the above measurement, it was found that the compounds of the present invention strongly bound to the human CRTH2 receptor at the K_i value of not more than 10 μmol/L.

10 Example 2

Calcium assay using CRTH2-CHO cells:

After collection of CRTH2-CHO cells by trypsinization, these cells were suspended in a medium containing calcium indicator (Ca²⁺, Mg²⁺-free HBSS containing 10 μmol/L Fura 2-AM (Dojindo Laboratories), 0.05% pluronic[®] F-127 (Molecular Probe), 250 μmol/L
15 sulfinpyrazone (Sigma), 0.1% BSA and 10 mmol/L HEPES (Dojindo Laboratories), pH 7.4) at a cell density of 3 × 10⁶ cells/mL. The cells were incubated for 1 h at 37°C in an atmosphere of 5% CO₂ and subsequently centrifuged for 3 min at 800 rpm at room temperature. After the resultant cell pellets were suspended in the assay medium (HBSS (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) containing 1% BSA, 250 μmol/L sulfinpyrazone and 20
20 mmol/L HEPES, pH 7.4), the cells were centrifuged for 3 minutes at 800 rpm at room temperature (cell rinse). This manipulation of cell rinse repeated again. The resultant cell pellets were suspended in the assay medium to obtain a cell density at 2 × 10⁶ cells/mL. A 100 μL portion of this suspension was added to each well of a 96-well microplate (Costar[®] 3614, Corning Inc.). Fluorescence intensity (FI) was measured by a fluorescence
25 spectrophotometer (FDSS-6000, Hamamatsu Photonics) with dual excitation at 340 and 380 nm and emission at 510 nm, and the ratio of the FI at 510 nm (340 nm/380 nm) was regarded as an indicator of intracellular calcium concentration. Approximately 30 seconds following measurement of the FI, 25 μL of vehicle (5% DMSO diluted with the assay medium) or the compound of the present invention was added to each well. Five minutes later, 25 μL of 60
30 nmol/L PGD₂ (final concentration of PGD₂: 10 nmol/L), which was prepared by diluting 6 μmol/L PGD₂ in DMSO with the assay medium, was added to each well and the FI was monitored for 90 seconds. Antagonism of the compound of the present invention against the human CRTH2 receptor was evaluated using the IC₅₀ value as an indicator, based upon the PGD₂-induced increase in the FI in the control and compound of the present invention groups.

35 From the above-mentioned measuring result, it was found that the compounds of the present invention strongly shows antagonistic activity for human CRTH2 receptors at the IC₅₀ value of not more than 10 μmol/L.

The compound of the present invention represented by formula (I) binds to human DP receptor strongly and antagonizes. It was ensured by the following receptor binding
40 experiment and receptor antagonism activity measurement experiment. As for the measuring method, there is general description in WO96/23066. In order to measure the

activity of the test substances to human DP receptors easily and accurately, the inventors of the present invention made several improvements. Exemplification is shown in the following.

In all of the assays, the effects of the compound of the present inventions were evaluated using Chinese hamster ovary cells stably expressing the human DP receptor gene (DP-CHO cells).

Example 3

Ligand bonding experiment using cells in which prostanoid DP receptor is expressed:

DP-CHO cells were incubated and, according to a common method, membrane fraction was prepared.

In a tube made of polyethylene, the prepared membrane fraction (50 μ L) (membrane protein amount: 30 to 200 μ g), 100 μ L of an assay buffer (25 mmol/L HEPES-NaOH containing 1 mmol/L of EDTA, 5 mmol/L of Mg^{2+} and 10 mmol/L of Mn^{2+} ; pH 7.4), 1 μ L of a medium (dimethyl sulfoxide; DMSO) or the compound of the present invention (final concentration of DMSO: 0.5%) and 50 μ L of 10 nmol/L [3 H]-PGD₂ (final concentration: 2.5 nmol/L) were placed, and incubated at the room temperature. In a non-specific bonding group, 2 mmol/L of PGD₂ was added instead of a medium (final concentration of PGD₂: 10 μ mol/L). After 20 minutes, 1 mL of ice-cooled buffer for washing (10 mmol/L Tris-HCl buffer containing 0.01% of bovine serum albumin (BSA) and 100 mmol/L of NaCl; pH 7.4) was added to the tube to stop the reaction. Suction in reduced pressure was conducted immediately and the membrane fraction was trapped on a glass fiber filter paper (GF/B). The membrane fraction on the glass fiber filter paper was washed once with about 2 mL of buffer for washing and the glass fiber filter paper was dried. The dried glass fiber filter paper was placed in a glass vial, a liquid scintillation cocktail was added thereto and radioactivity was measured by a liquid scintillation counter.

A specific-bonding amount of [3 H]-PGD₂ to the human DP receptor was calculated by deducting the radioactivity of the non-specific bonding group from the radioactivity of the groups other than the non-specific bonding group. An inhibiting rate by the compound of the present invention was calculated from the specific bonding amounts of [3 H]-PGD₂ in the medium group and the present invention group and, from the estimated IC₅₀ value (concentration of the compound of the present invention for inhibiting the specific bonding amount in the medium group to an extent of 50%), K_i value (dissociation constant of the compound of the present invention) was calculated according to the following formula.

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([L]^* / K_d))$$

[L]^{*}: concentration of [3 H]-PGD₂ (2.5 nmol/L)

K_d: dissociation constant of [3 H]-PGD₂

Incidentally, the K_d value of [3 H]-PGD₂ was estimated in accordance with the above-mentioned method from a non-linear regression analysis after calculating the specific bonding amounts upon addition of [3 H]-PGD₂ in various concentrations.

From the result of the above measurement, it was found that the compounds of the present invention strongly bonded to the DP receptors at the K_i value of not more than 10 $\mu\text{mol/L}$.

5 Example 4

cAMP assay using DP-CHO cells:

Incubated DP-CHO cells was suspended in minimum essential medium Eagle alpha modification (Sigma) containing 10% FCS, 100 $\mu\text{g/mL}$ streptomycin, 100U/mL penicillin and 287 $\mu\text{g/mL}$ L-glutamine, sowed on a 24-well incubation plate in a cell density of 1×10^5 cells/well and incubated at 37°C for 2 days in 5% CO_2 . Each well was washed with 500 μL of MEM (minimum essential medium), 500 μL of MEM containing 2 $\mu\text{mol/L}$ of diclofenac was added thereto and the mixture was incubated at 37°C for 10 minutes. After the supernatant liquid was removed by suction, 450 μL of an MEM (assay medium) containing 1 mmol/L of 3-isobutyl-1-methylxanthine, 2 $\mu\text{mol/L}$ of diclofenac and 1% BSA was added, followed by incubation at 37°C for 10 minutes. Reaction was started by addition of 50 μL of an assay medium containing PGD_2 and medium or an assay medium containing PGD_2 and the compound of the present invention was added (final concentration of PGD_2 : 10 nmol/L) and incubation was carried out at 37°C. After 10 minutes, 500 μL of ice-cooled trichloroacetic acid (TCA) (10% w/v) was added to stop the reaction. After freezing (-80°C) and melting the reaction solution once, the cells were removed therefrom using a scraper followed by centrifugation at 13,000 rpm for 3 minutes. The supernatant liquid was collected and cAMP concentration in the supernatant liquid was measured by a radioimmunoassay using a cAMP assay kit (manufactured by Amersham). The 125 μL of the above-prepared supernatant was moved to polypropylene tube including 200 μL of 0.5 mol/L tri-n-octylamine/chloroform solution (53/239, v/v). After extraction of TCA in a chloroform layer, an aqueous layer was used as a sample for quantifying the amount of cAMP in the sample according to the method mentioned in the cAMP assay kit.

Intensity of the antagonistic activity of the compound of the present invention for human DP receptors was calculated as an IC_{50} value (concentration of the compound of the present invention which is necessary for suppressing the produced amount of cAMP in the absence of the compound of the present invention to an extent of 50%) from a suppressive rate to the production amount of cAMP in 10 nmol/L, in which a submaximum cAMP production activity is shown by PGD_2 .

From the above-mentioned measuring result, it was found that the compounds of the present invention strongly shows antagonistic activity for DP receptors at the IC_{50} value of not more than 10 $\mu\text{mol/L}$.

Toxicity:

Toxicity of the compound of the present invention represented by formula (I) is sufficiently low and it was confirmed to be sufficiently safe to be used as pharmaceuticals.

Application to pharmaceuticals:

The compounds of the present invention represented by formula (I) binds PGD₂ receptor, *i.e.* CRTH2 receptor and/or DP receptor and shows antagonistic activity.

Since the compounds of the present invention represented by formula (I) binds to
5 CRTH2 receptors and shows antagonistic activity, they are believed to be useful for prevention and/or treatment of diseases such as allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, systemic mast cell activating disorder, anaphylaxis shock, airway contraction, urticaria, eczema, pimples, allergic bronchial pulmonary aspergillosis, sinusitis, migraine,
10 nasal polypus, anaphylactic vasculitis, eosinophilia, contact dermatitis, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis, urticaria, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis and contact dermatitis), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleep disorder) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic
15 reperfusion injury, cerebrovascular accident, autoimmune disease, cerebral lesion, hepatopathy, graft rejection, chronic articular rheumatism, pleuritis, osteoarthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. They also participate in sleep and aggregation of platelets and are believed to be useful for those diseases as well.

Also, since the compounds of the present invention represented by formula (I)
20 binds to DP receptors and shows antagonistic activity, they are believed to be useful for prevention and/or treatment of diseases such as allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, systemic mast cell activating disorder, anaphylaxis shock, airway contraction, urticaria, eczema, pimples, allergic bronchial pulmonary aspergillosis, sinusitis, migraine,
25 nasal polypus, anaphylactic vasculitis, eosinophilia, contact dermatitis, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis, urticaria, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis and contact dermatitis), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleep disorder) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic
30 reperfusion injury, cerebrovascular accident, autoimmune disease, cerebral lesion, hepatopathy, graft rejection, chronic articular rheumatism, pleuritis, osteoarthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis and irritable bowel syndrome.

Among the compound of the present invention represented by formula (I), since compounds which binds weakly to substances other than PGD₂ receptors do not express other
35 activity, they can be pharmaceuticals having little side effects.

The compound of the present invention represented by formula (I) may be administered as a combined preparation by combining with other pharmaceuticals for the purpose of

1) supplementing and/or enhancing of prevention and/or treatment effect of the
40 compound,

2) improvement in pharmacokinetics and absorption and reduction of dose of the compound

and/or

3) reduction of side effect of the compound.

5 The combined preparation of the compound of the present invention represented by formula (I) with other pharmaceuticals may be administered in a form of a compounded agent in which both components are compounded in a preparation or may be in a form in which they are administered by means of separate preparations. The case of administration by means of separate preparations includes a simultaneous administration and administrations
10 with time difference. In the case of administrations with time difference, the compound of the present invention represented by formula (I) may be firstly administered followed by administering the other pharmaceutical or the other pharmaceutical may be administered firstly followed by administering the compound of the present invention represented by formula (I). Methods for each of the administration are the same or different. The each
15 pharmaceutical may be solid composition or liquid composition.

There is no particular limitation for the diseases showing prevention and/or treatment effect by the above-mentioned combined preparation, so far as it is a disease in which the prevention and/or treatment effect of the compound of present invention represented by formula (I) are supplemented and/or enhanced.

20 The other pharmaceutical for supplementing and/or enhancing the prevention and/or treatment effect of the compound of the present invention represented by formula (I) for allergic rhinitis includes such as antihistaminic agent, suppressor for mediator liberation, inhibitor for thromboxane synthase, antagonist for thromboxane A₂ receptor, antagonist for leukotriene receptor, steroid, stimulant for α -adrenaline receptor, xanthine derivative,
25 anticholinergic agent and suppressor for nitrogen monoxide synthase.

The other pharmaceutical for supplementing and/or enhancing the prevention and/or treatment effect of the compound of the present invention represented by formula (I) for allergic conjunctivitis includes such as antagonist to leukotriene receptor, antihistaminic agent, suppressor for mediator liberation, non-steroid anti-inflammatory agent, prostaglandins,
30 steroid and inhibitor for nitrogen monoxide synthase.

The antihistaminic agent includes such as ketotifen fumarate, mequitazine, azelastine hydrochloride, oxatomide, terfenadine, emedastine fumarate, epinastine hydrochloride, astemizole, ebastine, cetirizine hydrochloride, bepotastine, fexofenadine, loratadine, desloratadine, olopatadine hydrochloride, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530,
35 mometasone furoate, mizolastine, BP-294, andrast, auranofin and acrivastine.

The suppressor for mediator liberation includes such as tranilast, sodium cromoglicate, amlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast and pemirolast potassium.

Examples of the suppressor for enzymes for synthesis of thromboxane are ozagrel hydrochloride and imitorodast sodium.

40 The antagonist for thromboxane A₂ receptor includes such as seratrodast, ramatroban, domitroban calcium hydrate and KT-2-962.

The antagonist for leukotriene receptor includes such as pranlukast hydrate, montelukast, zafirlukast, MCC-847, KCA-757, CS-615, YM-158, L-740515, CP-195494, LM-1484, RS-635, A-93178, S-36496, BIIL-284 and ONO-4057.

5 The steroid agent, as its external application, includes such as clobetasol propionate, diflorasone acetate, fluocinonide, mometasone furancarboxylate, betamethasone dipropionate, betamethasone butyrate propionate, betamethasone valerate, difluprednate, budesonide, diflucortolone valerate, amcinonide, halcinonide, dexamethasone, dexamethasone propionate, dexamethasone valerate, dexamethasone acetate, hydrocortisone acetate, hydrocortisone butyrate, hydrocortisone butyrate propionate, deprodone propionate, 10 prednisolone valerate propionate, fluocinolone acetonide, beclomethasone propionate, triamcinolone acetonide, flumethasone pivalate, alclometasone propionate, clobetasone valerate, prednisolone, beclomethasone propionate and fludroxycortide.

The agent for oral use and for injection includes such as cortisone acetate, hydrocortisone, hydrocortisone sodium phosphate, hydrocortisone sodium succinate, 15 fludrocortisone acetate, prednisolone, prednisolone acetate, prednisolone sodium succinate, prednisolone butyl acetate, prednisolone sodium phosphate, halopredone acetate, methylprednisolone, methylprednisolone acetate, methylprednisolone sodium succinate, triamcinolone, triamcinolone acetate, triamcinolone acetonide, dexamethasone, dexamethasone acetate, dexamethasone sodium phosphate, dexamethasone palmitate, 20 paramethasone acetate and betamethasone.

The inhalation agent includes such as beclomethasone propionate, fluticasone propionate, budesonide, flunisolide, triamcinolone, ST-126P, ciclesonide, dexamethasone palomithioate, mometasone furancarbonate, prasterone sulfonate, deflazacort, methylprednisolone suleptanate and methylprednisolone sodium succinate.

25 The xanthine derivative includes such as aminophylline, theophylline, doxophylline, cipamfylline and diprophylline.

The anticholinergic agent includes such as ipratropium bromide, oxitropium bromide, flutropium bromide, cimetroplum bromide, temiberin, tiotropium bromide and levatropate (UK-112166).

30 The non-steroid anti-inflammatory agent includes such as sasapyrine, sodium salicylate, aspirin, aspirin dialuminate compounding, diflunisal, indomethacin, suprofen, ufenamate, dimethylisopropylazulene, bufexamac, felbinac, diclofenac, tolmetin sodium, clinoril, fenbufen, nabumetone, proglumetacin, indomethacin farnesyl, acemetacin, proglumetacin maleate, amfenac sodium, mofezolac, etodolac, ibuprofen, ibuprofen piconol, 35 naproxen, flurbiprofen, flurbiprofen axetil, ketoprofen, fenoprofen calcium, tiaprofen, oxaprozin, pranoprofen, loxoprofen sodium, aluminoprofen, zaltoprofen, mefenamic acid, aluminum mefenamate, tolfenamic acid, floctafenine, ketophenylbutazone, oxyphenbutazone, piroxicam, tenoxicam, ampiroxicam, Napageln ointment, epirizole, tiaramide hydrochloride, tinoridine hydrochloride, emorfazone, sulpyrine, migrenin, salidon, Sedes G, Amipylo-N, 40 Solbon, pyrazolone-type remedy for common cold, acetaminophen, phenacetin,

dimethothiazine mesylate, simetride-compounded agent and non-pyrazolone-type remedy for common cold.

5 The prostaglandins (hereinafter, abbreviated as PG) includes such as a compound which binds PG receptor such as PGE receptors (EP1, EP2, EP3 and EP4), PGF receptor (FP), PGI receptor (IP) and TX receptor (TP) and the like. It is chosen among antagonist or agonist depending on symptom of disease appropriately.

The other PGD receptor antagonist includes such as S-5751 (described in WO97/00853) and a compound described in figure 15 in JP2002-98702 and the like.

10 There is no particular limitation for the ratio by weight of the compound represented by formula (I) to other pharmaceuticals.

With regard to other pharmaceuticals, any two or more may be compounded and administered.

15 With regard to other pharmaceuticals which supplement and/or enhance the prevention and/or treatment effect of the compound represented by formula (I), not only that which has been found up to now but also that which will be found in future on the basis of the above-mentioned mechanism are included.

20 When the compound represented by formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof used in the present invention or a combined preparation of the compound represented by formula (I) with other pharmaceutical is used for the above-mentioned purpose, it is usually administered systemically or topically in an oral or parenteral form.

25 Although the dose varies depending upon age, body weight, symptom, therapeutic effect, administering method, treating time and the like, it is usually administered orally within a range of 1 mg to 1,000 mg for one administration to an adult from once to several times a day; parenterally (preferably, as a nasal agent, eye drops or ointment) within a range of 1 mg to 100 mg for one administration to an adult from one to several times a day; or intravenously within a range of 1 to 24 hour(s) a day in a sustained manner.

It goes without saying that the dose varies under various conditions as described above and accordingly that, in some cases, less dose than the above may be sufficient while, in some other cases, more dose than the above range may be necessary.

30 In administering the compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salts thereof or a combined preparation of the compound represented by formula (I) with other pharmaceutical, it is used as a solid composition, liquid composition and other composition for oral administration or as injection, agent for external application, suppository, and the like for parenteral administration.

35 The solid composition for oral administration includes such as tablets, pills, capsules, diluted powder and granules.

The capsules include hard capsules and soft capsules.

40 In such a solid composition, one or more active substance(s) is mixed with at least one inert diluent such as lactose, mannitol, glucose, hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, starch, polyvinylpyrrolidone and magnesium metasilicate aluminate. The composition may contain an additive which is other than the inert diluent by a conventional

method such as a lubricant such as magnesium stearate, a disintegrating agent such as calcium cellulose glycolate, a stabilizer such as lactose and a solubilizing agent such as glutamic acid and aspartic acid. Tablet or pill may, if necessary, be coated with film of an intragastrically soluble or enteric substance such as sugar, gelatin, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose phthalate or may be coated with two or more layers. Capsule of a substance which is able to be absorbed such as gelatin is also included.

Liquid composition for oral administration includes such as pharmaceutically acceptable emulsion/suspension, solution, syrup and elixir. In such a liquid composition, one or more active substance(s) is included in a commonly used inert diluent (such as pure water and ethanol). Besides the inert diluent, the composition may contain an adjuvant such as moisturizer and suspending agent, sweetener, flavor, aromatic agent and antiseptic agent.

Other composition for oral administration includes spray agent which contains one or more active substance(s) and is formulated by a known method *per se*. Besides the inert diluent, the composition may contain a stabilizer such as sodium hydrogen sulfite and a buffer giving isotonicity such as isotonicizing agent (such as sodium chloride, sodium citrate and citric acid). Method for the manufacture of spray agents is described, for example, in U. S. Patents No. 2,868,691 and No. 3,095,355 in detail.

Parenteral injection according to the present invention includes aseptic aqueous and/or non-aqueous solution, suspension and emulsion. Aqueous solution and suspension includes such as distilled water for injection and physiological saline solution. Non-aqueous solution and suspension includes such as propylene glycol, polyethylene glycol, vegetable oil such as olive oil, alcohol such as ethanol and Polysorbate 80 (Registered Trademark). It is also possible that aseptic and aqueous or non-aqueous solution, suspension and emulsion may be mixed and used. Such a composition may further contain adjuvants such as antiseptic, moisturizer, emulsifier, dispersing agent, stabilizer (such as lactose) and solubilizing agent (such as glutamic acid and aspartic acid). They are sterilized by, for example, filtration passing through a bacteria-fixing filter, compounding of a disinfectant or irradiation. They may be also used in such a manner that, an aseptic solid composition is manufactured and, before using as a freeze-dried product for example, they are dissolved in sterilized or aseptic distilled water for injection or in other solvents.

An administration form of eye drop for parenteral administration includes eye drops, eye drops of a suspension type, eye drops of an emulsion type, eye drops which is dissolved upon actual use and eye ointment.

Such eye drops may be manufactured according to a known method. For example, in the case of the eye drops, an isotonicizing agent (such as sodium chloride and concentrated glycerol), a buffering agent (such as sodium phosphate and sodium acetate), a surfactant (such as Polysorbate 80 (trade name), polyoxyl stearate 40 and polyoxyethylene hydrogenated castor oil), stabilizer (such as sodium citrate and sodium edetate), antiseptic agent (such as benzalkonium chloride and paraben), and the like are appropriately selected and prepared upon necessity. They are sterilized in the final step or prepared by an aseptic operation.

Inhalation agent for parenteral administration includes aerosol preparation, powder for inhalation and liquid for inhalation. The liquid for inhalation may be such a form that, in actual use, the ingredient is dissolved or suspended in water or in other appropriate medium.

5 Those inhalation agents are prepared according to a known method.

For example, in the case of liquid for inhalation, antiseptic agent (such as benzalkonium chloride and paraben), coloring agent, buffer (such as sodium phosphate and sodium acetate), isotonicizing agent (such as sodium chloride and concentrated glycerol), thickener (such as carboxyvinyl polymer), absorption promoter, and the like are appropriately selected and prepared upon necessity.

10 In the case of powder for inhalation, lubricant (such as stearic acid and salt thereof), binder (such as starch and dextrin), excipient (such as lactose and cellulose), coloring agent, antiseptic (such as benzalkonium chloride and paraben), absorption promoter, and the like are appropriately selected and prepared upon necessity.

15 In the administration of the liquid for inhalation, a spraying device (such as atomizer and nebulizer) are usually used while, in the administration of the powder for inhalation, an administering device for inhalation of powdery pharmaceutical is usually used.

Other composition for parenteral administration includes one or more active substance(s) and outer solution, ointment, liniment, suppository for intrarectal administration, pessary for intravaginal administration, and the like which are formulated by a conventional method.

Effect of the invention:

25 Since the compounds of the present invention represented by formula (I) binds to CRTH2 receptors and shows antagonistic activity, they are believed to be useful for prevention and/or treatment of diseases such as allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, systemic mast cell activating disorder, anaphylaxis shock, airway contraction, urticaria, eczema, pimples, allergic bronchial pulmonary aspergillosis, sinusitis, migraine, nasal polypus, anaphylactic vasculitis, eosinophilia, contact dermatitis, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis, urticaria, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis and contact dermatitis), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleep disorder) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, autoimmune disease, cerebral lesion, hepatopathy, graft rejection, chronic articular rheumatism, pleuritis, osteoarthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. They also participate in sleep and aggregation of platelets and are believed to be useful for those diseases as well.

40 Since the compounds of the present invention represented by formula (I) binds to DP receptors and shows antagonistic activity, they are believed to be useful for prevention and/or treatment of diseases such as allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic

conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, systemic mast cell activating disorder, anaphylaxis shock, airway contraction, urticaria, eczema, pimples, allergic bronchial pulmonary aspergillosis, sinusitis, migraine, nasal polypus, anaphylactic vasculitis, eosinophilia, contact dermatitis, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis, urticaria, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis and contact dermatitis), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleep disorder) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, autoimmune disease, cerebral lesion, hepatopathy, graft rejection, chronic articular rheumatism, pleuritis, osteoarthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis and irritable bowel syndrome.

Best Mode for Carrying Out the Invention

The following reference examples and examples illustrate the present invention, but do not limit the present invention.

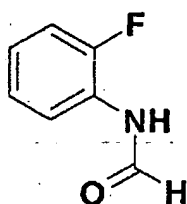
The solvents in the parentheses show the developing or eluting solvents and the ratios of the solvents used are by volume in chromatographic separations or TLC.

The solvents in the parentheses in $^1\text{H-NMR}$ show the solvents for measurement.

In addition, the compound name shown in reference example and example was named by ACD/Name (version 5.05, Advanced Chemistry Development Inc.).

Reference Example 1

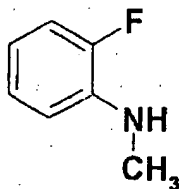
2-fluorophenylformamide



To an acetic anhydride (15.5 mL) was added dropwise formic acid (6.1 mL) at 0°C under an atmosphere of argon. The mixture was stirred at 50°C for 2 hours. After the reaction mixture was cooled to room temperature, it was diluted with tetrahydrofuran (10 mL). To the diluted solution was added 2-fluoroaniline (5.56 g) in THF (20 mL) at room temperature and then the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was concentrated to give the title compound having the following physical data. The obtained title compound was used to next reaction without further purification. TLC: R_f 0.70 (hexane : ethyl acetate = 2 : 1).

Reference Example 2

N-(2-fluorophenyl)-N-methylamine



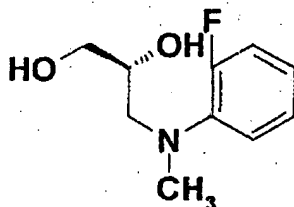
To a solution of the compound prepared in Reference Example 1 in anhydrous tetrahydrofuran (25 mL) was added borane - tetrahydrofuran complex (1M solution in tetrahydrofuran; 125 mL) under an atmosphere of argon, and the mixture was stirred at 50°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature. To the reaction mixture were added methanol (30 mL) and 4N hydrogen chloride in dioxane (10 mL) under ice cooling and the mixture was stirred at 60°C for 1 hour. The reaction mixture was concentrated, added 2N aqueous solution of sodium hydroxide, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate. The solution was filtered through Celite (trade mark) and the filtrate was concentrated. To the residue was added mixed solvent (hexane : ethyl acetate = 10 : 1) and then filtered through silica gel. The filtrate was concentrated to give the title compound (6.45g) having the following physical data.

TLC: Rf 0.85 (hexane : ethyl acetate = 5 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.00-6.91, 6.80-6.55, 3.90, 2.82.

Reference Example 3

(2S)-3-((2-fluorophenyl)(methyl)amino)-1,2-propanediol

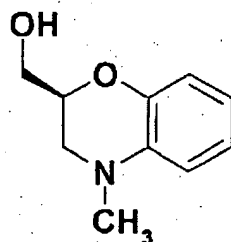


A mixture of the compound prepared in Reference Example 2 (1.24 g), (R)-(+)-glycidol (1.11 g, Aldrich, 98%ee) and ethanol (1 mL) was stirred at 50°C for 12 hours under an atmosphere of argon. The reaction mixture was concentrated to give the title compound having the following physical data. The obtained compound was used to next reaction without further purification.

TLC: Rf 0.40 (hexane : ethyl acetate = 1 : 1).

Reference Example 4

((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methanol



To a solution of the compound prepared in Reference Example 3 in anhydrous dimethylformamide (10 mL) was added potassium t-butoxide (1.68 g) in water bath, the mixture was stirred at 80°C for 3 hours. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 3 : 1) to give the title compound (1.55 g, 97.6%ee) having the following physical data.

TLC: R_f 0.35 (hexane : ethyl acetate = 2 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.90-6.79, 6.70-6.60, 4.33, 3.82, 3.79, 3.19, 3.17, 2.86.

The optical purity of the title compound was determined by high performance liquid chromatography (HPLC).

Column: CHIRALCEL OD (Daicel Chemical Industries Ltd.), 0.46 cmφ x 25 cm,

Flow rate: 1 mL/minute

Solvent: hexane : 2-propanol = 93 : 7,

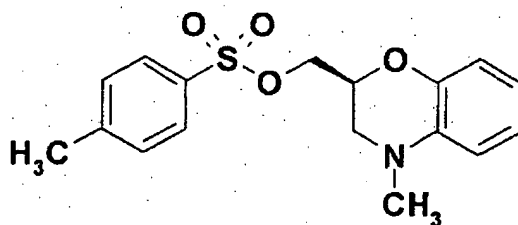
Detected wave-length: 254 nm,

Retention time: 30.70 minutes,

Temperature: 24°C.

Reference Example 5

((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate



To a solution of the compound prepared in Reference Example 4 (3.06 g) in tetrahydrofuran (9 ml) was added triethylamine (5 ml) under an atmosphere of argon. To the reaction solution was added a solution of p-toluenesulfonic acid chloride (3.42 g) in tetrahydrofuran (9 ml) and N,N-dimethylaminopyridine (209 mg). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. After addition of water to the reaction mixture, it was extracted with t-butyl methyl ether. The organic layer was concentrated. To the obtained residue was added isopropyl alcohol to give a solid. The solid was collected by suction

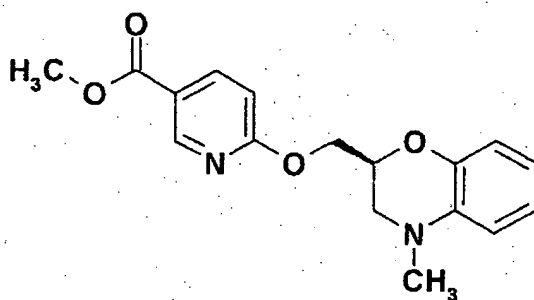
filtration, washed with isopropyl alcohol and dried to give the title compound having the following physical data.

TLC: R_f 0.81 (hexane : ethyl acetate = 1 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.80, 7.34, 7.25-7.15, 6.83, 6.67-6.61, 4.45, 4.19-4.15, 3.24, 3.08, 2.82, 2.45.

Reference Example 6

methyl 6-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)nicotinate

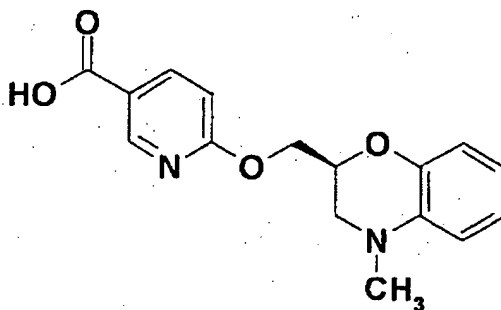


To a solution of methyl 6-hydroxynicotinate (1.0 g) in dimethylformamide (10 mL) was added cesium carbonate (4.7 g) and the compound prepared in Reference Example 5 (2.2 g). The mixture was stirred at 60°C for 6 hours. After addition of water to the reaction mixture, it was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride subsequently, and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure to give the title compound having the following physical data.

TLC: R_f 0.22 (hexane : ethyl acetate = 1 : 1).

Reference Example 7

6-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)nicotinic acid



To a solution of the compound prepared in Reference Example 6 in a mixture of methanol (30 mL) - tetrahydrofuran (10 mL) was added 5N aqueous solution of sodium hydroxide (20 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was neutralized by adding 2N hydrochloric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of

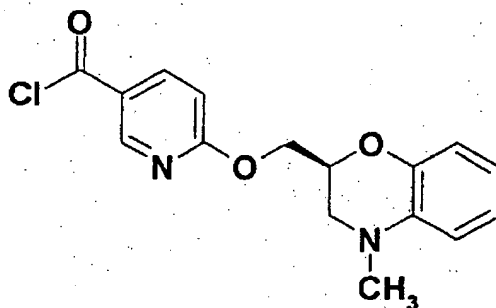
sodium chloride, and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed and the obtained residue was washed with a mixture of ethyl acetate and hexane to give the title compound (1.3 g) having the following physical data.

TLC: R_f 0.43 (chloroform : methanol = 9 : 1);

5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.20, 7.91, 6.94-6.86, 6.85-6.79, 6.75-6.67, 6.59, 4.68-4.58, 4.47, 4.07, 3.40, 3.07, 2.89.

Reference Example 8

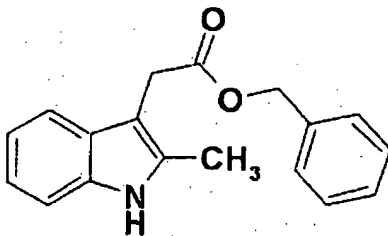
6-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)nicotinoyl chloride



10 The compound prepared in Reference Example 7 (195 mg) was dissolved in dimethoxyethane (5 mL). To the mixture were added oxalyl chloride (0.13 mL) and dimethylformamide (0.4 μL), and the mixture was stirred at 40°C for 1 hour. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give the title compound.

Reference Example 9

15 benzyl (2-methyl-1H-indol-3-yl)acetate



20 To a solution of 2-(2-methylindol-3-yl)acetic acid (1.73 g) in dimethylformamide (20 mL) were added potassium carbonate (2.52 g) and benzyl bromide (1.2 mL) under an atmosphere of argon and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature. To the mixture was added water. The mixture was extracted with ethyl acetate. The extraction was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, subsequently, dried over anhydrous sodium sulfate and then concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 4 : 1) to give the title compound (2.63 g) having the following physical data.

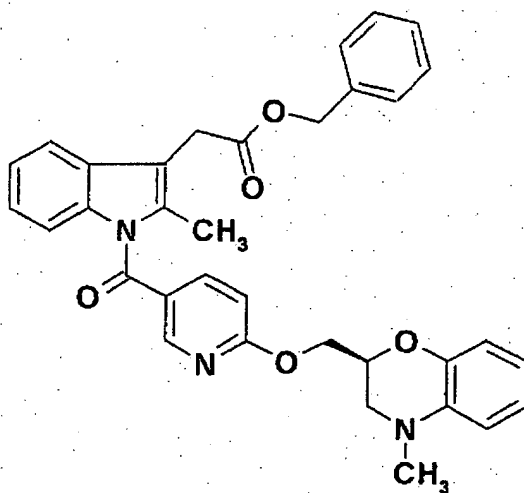
25

TLC: Rf 0.52 (hexane : ethyl acetate = 7 : 3);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.83, 7.55-7.48, 7.37-7.25, 7.16-7.04, 5.11, 3.74, 2.40.

Example 1

- 5 benzyl (2-methyl-1-((6-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-pyridinyl)carbonyl)-1H-indol-3-yl)acetate



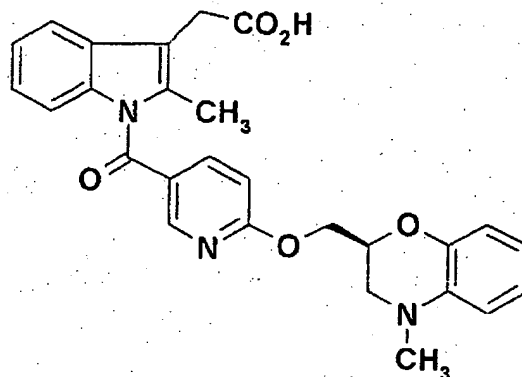
- To a solution of the compound prepared in Reference Example 8 (207 mg) and the compound prepared in Reference Example 9 (140 mg) in methylene chloride (5 mL) were added 20N aqueous solution of sodium hydroxide (0.13 mL) and tetrabutylammonium chloride (14 mg) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. To the reaction mixture was added ethyl acetate and water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 4: 1 → 1 : 1) to give the compound (50 mg) of the present invention having the following physical data.

TLC: Rf 0.35 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1);

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.98, 7.64, 7.56-7.48, 7.43-7.08, 6.90-6.79, 6.74-6.62, 5.14, 4.67-4.57, 4.49-4.38, 4.08-3.94, 3.76, 3.38, 3.07, 2.85, 2.44.

Example 2

(2-methyl-1-((6-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-pyridinyl)carbonyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid



To a solution of the compound prepared in Example 1 (50 mg) in ethyl acetate (5 mL) was added 20% palladium hydroxide on carbon (25 mg) under an atmosphere of argon. The mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen for 2 hours. The solution was filtered through cellite (trademark). The filtrate was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, water, a saturated aqueous solution of ammonium chloride, water, a saturated aqueous solution of sodium chloride, subsequently, and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed to give the compound of the present invention (15 mg) having the following physical data.

TLC: Rf 0.52 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.96, 7.68, 7.57-7.51, 7.27-7.08, 6.90-6.76, 6.76-6.50, 4.67-4.56, 4.50-4.38, 4.07-3.92, 3.75, 3.37, 3.07, 2.85, 2.46.

Example 3(1)-Example 3(46)

Using 2-(2-methylindol-3-yl)acetic acid or corresponding carboxylic acid derivatives, and the compound prepared in Reference Example 8 or corresponding acid halide derivatives, the following compound of the present invention were obtained by the same procedures as a series of reactions of Reference Example 9 → Example 1 → Example 2.

Example 3(1)

(1-(4-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.45 (methanol : chloroform = 1 : 10);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.32, 7.73, 7.60, 7.45-7.33, 7.05, 6.95-6.80, 6.72, 4.69, 4.31, 4.21, 3.75, 3.41, 3.28, 2.92.

Example 3(2)

(1-(2-methyl-4-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.48 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.28, 7.58-7.53, 7.42-7.29, 7.12, 6.92-6.82, 6.76-6.66, 4.72-4.62, 4.29, 4.18, 3.71, 3.41, 3.27, 2.92, 2.34.

Example 3(3)

5 (1-(3-methyl-4-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.30, 7.61-7.52, 7.41-7.27, 6.97-6.81, 6.76-6.66, 4.74-4.65, 4.32, 4.22, 3.74, 3.42, 3.31, 2.93, 2.30.

10

Example 3(4)

(1-((5-chloro-6-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-pyridinyl)carbonyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.40 (chloroform : methanol = 9 : 1);

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.91, 7.86, 7.59-7.50, 7.30-7.10, 6.87-6.76, 6.68-6.47, 4.68-4.58, 4.54-4.42, 4.14-4.00, 3.75, 3.37, 3.07, 2.84, 2.45.

Example 3(5)

20 (2-methyl-1-((3-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-5-isoxazolyl)carbonyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.38 (ethyl acetate : hexane : acetic acid = 5 : 5 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.36, 2.91, 3.23, 3.35, 3.69, 4.55, 4.68, 6.64, 6.70, 6.88, 7.23, 7.34, 7.49.

Example 3(6)

25 (5-fluoro-2-methyl-1-((5-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2-thienyl)carbonyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.49 (ethyl acetate : hexane : acetic acid = 5 : 5 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.45, 2.91, 3.25, 3.37, 3.70, 4.32, 4.39, 4.69, 6.32, 6.70, 6.86, 7.16, 7.28.

30 Example 3(7)

(1-((3-(2-ethoxyethoxy)-5-isoxazolyl)carbonyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.37 (ethyl acetate : hexane : acetic acid = 5 : 5 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.26, 2.33, 3.61, 3.66, 3.82, 4.49, 6.63, 6.93, 7.15, 7.36.

35 Example 3(8)

(1-((3-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)-5-isoxazolyl)carbonyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.48 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.92, 1.37, 1.58, 2.37, 3.48, 3.62, 3.72, 3.89, 4.50, 6.61, 7.24, 7.34, 7.49.

Example 3(9)

(1-((3-((2S)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethoxy)-5-isoxazolyl)carbonyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.33 (ethyl acetate : hexane : acetic acid = 5 : 5 : 1);

5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.36, 3.09, 3.40, 3.70, 4.54, 5.20, 6.63, 6.88, 7.23, 7.49.

Example 3(10)

(5-chloro-1-((3-((2S)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylmethoxy)-5-isoxazolyl)carbonyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

10 TLC: Rf 0.55 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.35, 3.68, 4.20, 4.38, 4.61, 6.67, 6.91, 7.18, 7.31, 7.47.

Example 3(11)

(2-methyl-1-(4-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-(trifluoromethyl)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

15 TLC: Rf 0.53 (ethyl acetate : hexane : acetic acid = 5 : 5 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.42, 2.91, 3.32, 3.42, 3.75, 4.28, 4.41, 4.72, 6.69, 6.82, 6.89, 6.96, 7.07, 7.20, 7.52, 7.87, 8.08.

20 Example 3(12)

(5-chloro-2-methyl-1-(4-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-(trifluoromethyl)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.40 (ethyl acetate : hexane : acetic acid = 5 : 5 : 1);

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.40, 2.91, 3.32, 3.42, 3.71, 4.29, 4.42, 4.73, 6.69, 6.81, 6.88, 7.03, 7.10, 7.49, 7.84, 8.05.

Example 3(13)

(2,5-dimethyl-1-(4-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-(trifluoromethyl)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

30 TLC: Rf 0.43 (ethyl acetate : hexane : acetic acid = 5 : 5 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.41, 2.91, 3.32, 3.42, 3.72, 4.28, 4.41, 4.72, 6.69, 6.81, 6.89, 7.08, 7.29, 7.85, 8.06.

Example 3(14)

35 (1-(2-chloro-4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.48 (chloroform : methanol = 10 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.26, 2.28, 2.90, 3.25, 3.38, 3.65, 4.18, 4.27, 4.64, 6.51, 6.73, 6.84, 6.95, 7.04, 7.13, 7.21, 7.43.

Example 3(15)

(5-chloro-1-(2-chloro-4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.47 (chloroform : methanol = 10 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.26, 2.28, 2.90, 3.24, 3.37, 3.64, 4.17, 4.27, 4.64, 6.51, 6.73, 6.94, 7.05, 7.13, 7.42.

Example 3(16)

(1-(2-chloro-4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.47 (chloroform : methanol = 10 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.27, 2.29, 2.39, 2.90, 3.24, 3.37, 3.67, 4.17, 4.26, 4.63, 6.51, 6.72, 6.93, 7.02, 7.24, 7.41.

Example 3(17)

(1-(2-chloro-4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.46 (chloroform : methanol = 10 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.28, 2.30, 2.90, 3.24, 3.37, 3.68, 4.18, 4.27, 4.63, 6.51, 6.73, 6.93, 7.14, 7.44.

Example 3(18)

(1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.46 (chloroform : methanol = 10 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.27, 2.32, 2.89, 3.24, 3.37, 3.59, 4.17, 4.27, 4.63, 6.50, 6.72, 6.89, 6.97, 7.10, 7.66.

Example 3(19)

(5-chloro-1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.47 (chloroform : methanol = 10 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.27, 2.32, 2.89, 3.24, 3.37, 3.60, 4.17, 4.27, 4.63, 6.51, 6.72, 6.85, 6.94, 7.42, 7.66.

Example 3(20)

(1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.47 (chloroform : methanol = 10 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.28, 2.40, 2.41, 2.90, 3.26, 3.39, 3.71, 4.19, 4.29, 4.65, 6.51, 6.73, 6.84, 6.99, 7.28, 7.71.

Example 3(21)

(1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-methylbenzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

5 TLC: R_f 0.48 (chloroform : methanol = 10 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.25, 2.28, 2.35, 2.90, 3.29, 3.39, 3.64, 4.20, 4.29, 4.64, 6.51, 6.74, 6.85, 6.92, 7.12, 7.50, 7.57.

Example 3(22)

10 (1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.48 (chloroform : methanol = 10 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.26, 2.28, 2.41, 2.91, 3.29, 3.40, 3.73, 4.21, 4.30, 4.66, 6.51, 6.73, 6.87, 7.02, 7.16, 7.50, 7.55, 7.61.

15

Example 3(23)

(1-(2-chloro-4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.59 (chloroform : methanol = 9 : 1);

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.32, 2.91, 3.30, 3.40, 3.71, 4.18, 4.27, 4.60, 6.38, 6.74, 6.94, 7.14, 7.46.

Example 3(24)

(5-chloro-1-(2-chloro-4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

25 TLC: R_f 0.59 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.28, 2.91, 3.30, 3.40, 3.66, 4.18, 4.27, 4.61, 6.38, 6.74, 6.95, 7.06, 7.14, 7.44.

Example 3(25)

30 (1-(2-chloro-4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.60 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.30, 2.39, 2.91, 3.29, 3.40, 3.67, 4.17, 4.27, 4.60, 6.38, 6.74, 6.93, 7.02, 7.24, 7.42.

35

Example 3(26)

(5-fluoro-1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.66 (chloroform : methanol = 9 : 1);

40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.27, 2.39, 2.91, 3.34, 3.43, 3.70, 4.20, 4.31, 4.63, 6.38, 6.76, 6.88, 6.95, 7.16, 7.56.

Example 3(27)

(5-chloro-1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

5. TLC: R_f 0.69 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.27, 2.41, 2.91, 3.34, 3.43, 3.71, 4.20, 4.31, 4.63, 6.38, 6.73, 6.89, 6.99, 7.48, 7.56.

Example 3(28)

10 (1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.38 (ethyl acetate : hexane : acetic acid = 5 : 5 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.17, 2.26, 2.34, 2.92, 3.34, 3.43, 3.72, 4.18, 4.29, 4.63, 6.38, 6.74, 7.04, 7.18, 7.48.

15

Example 3(29)

(5-fluoro-1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.37 (ethyl acetate : hexane : acetic acid = 5 : 5 : 1);

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.17, 2.25, 2.30, 2.92, 3.33, 3.43, 3.67, 4.18, 4.29, 4.63, 6.38, 6.74, 6.80, 7.01, 7.13, 7.16.

Example 3(30)

25 (1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-methylbenzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.57 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.25, 2.28, 2.38, 2.91, 3.29, 3.39, 3.67, 4.19, 4.28, 4.66, 6.51, 6.72, 6.84, 7.26, 7.53, 7.58.

30 Example 3(31)

(5-chloro-1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.56 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.27, 2.89, 3.23, 3.37, 3.59, 4.14, 4.25, 4.62, 6.52, 6.74, 6.90, 7.26, 7.39.

35

Example 3(32)

(1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2-methylbenzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.53 (chloroform : methanol = 9 : 1);

40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.23, 2.27, 2.89, 3.23, 3.37, 3.56, 4.14, 4.25, 4.61, 6.50, 6.73, 6.85, 6.96, 7.07, 7.26.

Example 3(33)

(1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2-methylbenzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

5 TLC: Rf 0.54 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.27, 2.28, 2.35, 2.90, 3.24, 3.37, 3.62, 4.14, 4.25, 4.62, 6.51, 6.79, 7.21, 7.28.

Example 3(34)

10 (5-chloro-1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.54 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.17, 2.25, 2.32, 2.92, 3.33, 3.43, 3.68, 4.18, 4.29, 4.64, 6.39, 6.74, 6.93, 7.00, 7.16, 7.44.

15

Example 3(35)

(1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.55 (chloroform : methanol = 9 : 1);

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.17, 2.24, 2.32, 2.39, 2.90, 3.33, 3.43, 3.69, 4.17, 4.29, 4.61, 6.38, 6.74, 6.86, 7.18, 7.26.

Example 3(36)

25 (1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.52 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.43, 2.91, 3.31, 3.41, 3.75, 4.19, 4.30, 4.61, 6.37, 6.74, 7.01, 7.17, 7.51, 7.73.

30 Example 3(37)

(5-fluoro-1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.48 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.40, 2.91, 3.31, 3.42, 3.70, 4.19, 4.30, 4.61, 6.38, 6.76, 6.94, 7.01, 7.16, 7.71.

Example 3(38)

(5-chloro-1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

40 TLC: Rf 0.52 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.41, 2.91, 3.31, 3.41, 3.71, 4.19, 4.30, 4.61, 6.38, 6.74, 6.91, 7.01, 7.48, 7.71.

Example 3(39)

5 (5-fluoro-1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.49 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.30, 2.31, 2.91, 3.30, 3.41, 3.67, 4.16, 4.27, 4.60, 6.38, 6.77, 6.87, 7.00, 7.14, 7.31.

10

Example 3(40)

(5-chloro-1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.48 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.32, 2.91, 3.30, 3.41, 3.68, 4.16, 4.27, 4.60, 6.38, 6.74, 6.79, 6.88, 6.93, 7.02, 7.31, 7.45.

Example 3(41)

20 (1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2-methylbenzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.48 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.30, 2.33, 2.39, 2.91, 3.30, 3.41, 3.69, 4.15, 4.27, 4.59, 6.37, 6.80, 7.25, 7.32.

25 Example 3(42)

(1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.54 (chloroform : methanol = 9 : 1);

30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.27, 2.42, 2.91, 3.34, 3.43, 3.75, 4.20, 4.31, 4.63, 6.38, 6.73, 6.87, 7.03, 7.16, 7.57.

Example 3(43)

(1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-methylbenzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

35 TLC: R_f 0.55 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.26, 2.40, 2.41, 2.91, 3.33, 3.43, 3.72, 4.19, 4.30, 4.63, 6.38, 6.73, 6.85, 7.28, 7.57.

Example 3(44)

40 (1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.56 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.17, 2.25, 2.28, 2.30, 2.91, 3.29, 3.40, 3.68, 4.19, 4.29, 4.66, 6.51, 6.74, 6.80, 7.00, 7.13.

5 Example 3(45)

(5-chloro-1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.56 (chloroform : methanol = 9 : 1);

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.17, 2.25, 2.28, 2.32, 2.91, 3.29, 3.40, 3.69, 4.19, 4.29, 4.66, 6.53, 6.74, 6.93, 7.01, 7.15, 7.45.

Example 3(46)

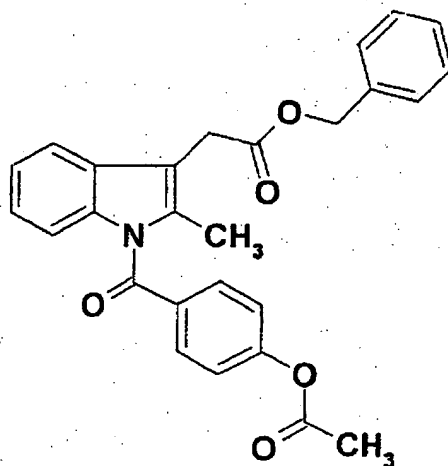
(1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-2,5-dimethylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

15 TLC: Rf 0.55 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.17, 2.26, 2.28, 2.34, 2.91, 3.29, 3.40, 3.72, 4.19, 4.29, 4.66, 6.52, 6.74, 7.05, 7.19, 7.48.

Reference Example 10

20 benzyl (1-(4-(acetyloxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetate

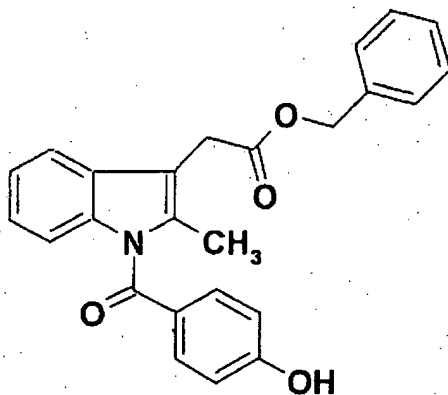


25 To a solution of the compound prepared in Reference Example 9 (3.45 g) in methylene chloride (100 mL) was added a solution of benzyltriethylammonium chloride (281 mg) and 4-acetyloxybenzoyl chloride (3.68 g) in methylene chloride (24 mL). To the mixture was added sodium hydroxide (2.47 g) and the mixture was stirred at room temperature for 40 minutes. The reaction mixture was filtered through cellite. The filtrate was used for the next reaction.

TLC: Rf 0.49 (hexane : ethyl acetate = 7 : 3).

Reference Example 11

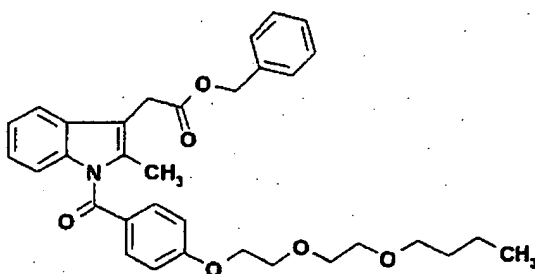
benzyl (1-(4-hydroxybenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetate



- To the filtrate prepared in Reference Example 10 was added piperidine (3.46 mL)
5 at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. To the
reaction mixture was added 2N hydrochloric acid, and then separated. The organic layer
was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride subsequently,
dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified by column
10 chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 7 : 3) to give the title compound (3 g)
having the following physical data.
TLC: R_f 0.24 (hexane : ethyl acetate = 7 : 3);
¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.66, 7.49, 7.38-7.26, 7.15, 7.10-6.97, 6.88, 5.15, 3.76, 2.40.

Example 4

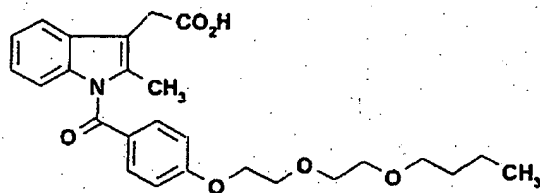
- 15 benzyl (1-(4-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetate



- To a solution of the compound prepared in Reference Example 11 (52 mg) and 2-
(2-butoxyethoxy)ethanol (57 mg) in tetrahydrofuran (4 mL) were added triphenylphosphine
(102 mg) and diethyl azodicarboxylate (40% solution in toluene, 0.2 mL). The mixture was
20 stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was removed from the reaction mixture.
The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate : hexane = 9 :
1 → 4 : 1) to give the compound of the present invention (70 mg) having the following
physical data.
TLC: R_f 0.50 (hexane : ethyl acetate = 7 : 3).

Example 5

(1-(4-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid



Using the compound prepared in Example 4 instead of the compound prepared in Example 1, the compound of the present invention having the following physical data was obtained by the same procedure of Example 2.

TLC: R_f 0.49 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.71, 7.51, 7.17, 7.04, 7.01-6.40, 4.30-4.10, 3.91, 3.78-3.40, 2.43, 1.70-1.20, 0.91.

Example 6(1)-Example 6(45)

Using the compound prepared in Reference Example 9 or a corresponding indole derivatives, and alcohol derivatives instead of 2-(2-butoxyethoxy)ethanol, the following compounds were obtained by same procedure described in Reference Example 10→Reference Example 11→Example 4→Example 2.

Example 6(1)

(1-(4-(((2S)-2-methoxy-3-(methyl(phenyl)amino)propyl)oxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.61 (chloroform : methanol = 10 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.71, 7.25-7.23, 7.10-6.90, 6.77-6.70, 6.48, 4.15, 4.07, 3.85, 3.85, 3.66, 3.55, 3.51, 3.01, 2.44.

Example 6(2)

(1-(4-(2-(2,6-dimethylphenyl)ethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.49 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.47, 7.30, 7.17, 7.10-6.95, 6.81, 6.72, 4.10, 3.71, 3.21, 2.41, 2.34, 2.31.

Example 6(3)

(2-methyl-1-(2-methyl-4-(2-(4-methyl-2-pyridinyl)ethoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.49 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.44, 7.71-6.94, 6.75, 6.62, 4.30, 3.71, 3.23, 2.37, 2.32, 2.25.

Example 6(4)

(1-(4-(2-(2,4-dimethoxyphenoxy)ethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.49 (chloroform : methanol = 9 : 1);

5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.32, 7.22-7.14, 7.10-6.86, 6.80, 6.53, 6.40, 4.36, 3.84, 3.79, 3.72, 2.34, 2.32.

Example 6(5)

(1-(4-(2-(2-methoxyphenoxy)ethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

10 TLC: Rf 0.49 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.32, 7.22-7.14, 7.10-6.85, 6.80, 4.42, 3.87, 3.72, 2.34, 2.32.

Example 6(6)

(1-(4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-3-ylmethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

15

TLC: Rf 0.50 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.37-7.29, 7.25-7.24, 7.10-6.70, 4.73, 4.55, 4.21, 4.18-3.90, 3.72, 2.34, 2.32.

20 Example 6(7)

(1-(4-(1,3-benzodioxol-2-ylmethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.50 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.34, 7.24-6.94, 6.92-6.84, 6.79, 6.48, 4.33, 3.72, 2.34, 2.32.

25 Example 6(8)

(2-methyl-1-(2-methyl-4-((1-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)methoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.50 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.54-6.48, 4.26, 4.21-4.04, 3.90-3.80, 3.72, 3.27, 2.91, 2.34, 2.33.

30

Example 6(9)

(2-methyl-1-(2-methyl-4-(2-(3-methyl-2-pyridinyl)ethoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.48-8.40, 7.57-7.47, 7.34-6.94, 6.76, 6.64, 4.37, 3.71, 3.30, 2.42, 2.33, 2.26.

35

Example 6(10)

(2-methyl-1-(2-methyl-4-(2-(6-methyl-2-pyridinyl)ethoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.60-7.47, 7.30-6.96, 6.77, 6.65, 4.31, 3.71, 3.24, 2.56, 2.33, 2.27.

Example 6(11)

(1-(4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.47, 7.32, 7.25-7.09, 7.09-6.94, 6.93-6.76, 5.24-5.13, 4.27, 4.17, 3.72, 3.42, 3.16, 2.34, 2.31.

Example 6(12)

(1-(4-((2R)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylmethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.33, 7.18, 7.10-6.84, 6.79, 4.64-4.56, 4.42, 4.35-4.18, 3.71, 2.34, 2.32.

Example 6(13)

(1-(4-(2-(3,4-dihydro-1(2H)-quinolinyl)ethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.47, 7.30, 7.22-6.94, 6.81, 6.73, 6.68-6.56, 4.21, 3.73, 3.71, 3.46, 2.77, 2.33, 2.30, 2.02-1.92.

Example 6(14)

(2-methyl-1-(2-methyl-4-(2-(methyl(3-methylphenyl)amino)ethoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.47, 7.30, 7.22-7.10, 7.05, 6.97, 6.80, 6.72, 6.63-6.54, 4.19, 3.78, 3.71, 3.06, 2.33, 2.32, 2.30.

Example 6(15)

(2-methyl-1-(2-methyl-4-(3-(methyl(phenyl)amino)propoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.31, 7.28-7.14, 7.09-6.97, 6.84, 6.80-6.66, 4.07, 3.72, 3.57, 2.95, 2.34, 2.32, 2.15-2.04.

Example 6(16)

(1-(2-chloro-4-((1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)methoxy)benzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.48 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.44, 7.28-6.80, 6.72-6.62, 6.48, 4.24-4.06, 3.66, 3.47-3.23, 2.89, 2.27, 1.17.

Example 6(17)

(1-(2-chloro-4-(((2S)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)methoxy)benzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

5 TLC: Rf 0.48 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.44, 7.28-6.80, 6.72-6.62, 6.48, 4.24-4.06, 3.66, 3.47-3.23, 2.89, 2.27, 1.17.

Example 6(18)

10 (1-(4-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylmethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.50 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.37-6.74, 4.34, 4.22, 3.72, 2.80-2.68, 2.34, 2.32.

15 Example 6(19)

(1-(4-(2,3-dihydro-1,4-benzoxathiin-2-ylmethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.50 (chloroform : methanol = 9 : 1);

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.38-6.97, 6.94-6.70, 4.72-4.62, 4.35, 4.23, 3.72, 3.28-3.15, 2.35, 2.33.

Example 6(20)

(1-(4-(1-benzothien-2-ylmethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.50 (chloroform : methanol = 9 : 1);

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.87-7.73, 7.48, 7.42-6.84, 5.38, 3.72, 2.34, 2.33.

Example 6(21)

(1-(2-chloro-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethoxy)benzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

30 TLC: Rf 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.43, 7.25-7.10, 7.03, 7.00-6.80, 5.25-5.13, 4.27, 4.19, 3.66, 3.43, 3.16, 2.26.

Example 6(22)

35 (1-(2-chloro-4-((2S)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethoxy)benzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: Rf 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.43, 7.25-7.10, 7.03, 7.00-6.80, 5.25-5.13, 4.27, 4.19, 3.66, 3.43, 3.16, 2.26.

Example 6(23)

(1-(4-(1,3-benzoxazol-2-ylmethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.55 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.81-7.74, 7.62-7.55, 7.48, 7.44-7.30, 7.18, 7.07-6.90, 5.39, 3.71, 2.33, 2.32.

Example 6(24)

(1-(4-((2S)-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.56 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.47, 7.32, 7.24-7.10, 7.10-6.94, 6.92-6.75, 5.24-5.12, 4.27, 4.17, 3.71, 3.41, 3.16, 2.34, 2.31.

Example 6(25)

(1-(4-(((2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)methoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.55 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.33, 7.22-6.96, 6.90-6.74, 6.66, 6.47, 4.26-4.04, 3.72, 3.57-3.16, 2.89, 2.35, 2.33, 1.17.

Example 6(26)

(2-methyl-1-(2-methyl-4-(((2R)-1-propyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)methoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.59 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.33, 7.22-6.96, 6.84, 6.76, 6.64, 6.45, 4.25-4.02, 3.71, 3.35-3.12, 2.90, 2.34, 2.32, 1.74-4.54, 0.95.

Example 6(27)

(1-(4-(((2R)-1-isopropyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)methoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.57 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.31, 7.22-6.96, 6.85-6.80, 6.74, 6.67, 6.58, 4.22-4.04, 3.94 -3.75, 3.72, 3.34, 2.94, 2.34, 2.32, 1.30, 1.24.

Example 6(28)

(2-methyl-1-(2-methyl-4-((7-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-yl)methoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.50 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.32, 7.23-7.13, 7.10-6.92, 6.88, 6.84-6.76, 5.21-5.10, 4.28, 4.16, 3.72, 3.41, 3.18, 2.34, 2.32, 2.22.

Example 6(29)

(2-methyl-1-(2-methyl-4-(2-(2-pyridinyloxy)ethoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.50 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.20-8.14, 7.64-7.56, 7.48, 7.33, 7.23-7.15, 7.10-6.96, 6.94-6.86, 6.84-6.78, 4.72, 4.40, 3.74, 2.35, 2.32.

Example 6(30)

(2-methyl-1-(2-methyl-4-(2-((2-methyl-3-pyridinyl)oxy)ethoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.36 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.14, 7.51, 7.35, 7.24-7.04, 6.88, 6.81, 4.48-4.34, 3.73, 2.48, 2.33.

Example 6(31)

(1-(4-(2-((2-chloro-3-pyridinyl)oxy)ethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.39 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.06, 7.49, 7.38-6.98, 6.90, 6.82, 4.52-4.40, 3.73, 2.34, 2.33.

Example 6(32)

(1-(4-(2-((5-chloro-3-pyridinyl)oxy)ethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.36 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.29, 8.24, 7.49, 7.40-6.98, 6.88, 6.79, 4.46-4.38, 3.73, 2.35, 2.33.

Example 6(33)

(1-(4-(2-((6-chloro-2-pyridinyl)oxy)ethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.42 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.55, 7.48, 7.33, 7.10-6.92, 6.89, 6.81, 6.73, 4.71, 4.38, 3.72, 2.34, 2.31.

Example 6(34)

(1-(4-(2-((5-chloro-2-pyridinyl)oxy)ethoxy)-2-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.44 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.11, 7.55, 7.48, 7.33, 7.25-6.96, 6.88, 6.84-6.75, 4.68, 4.37, 3.72, 2.35, 2.32.

Example 6(35)

(2-methyl-1-(2-methyl-4-(2-((6-methyl-2-pyridinyl)oxy)ethoxy)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.40 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.34-7.12, 7.09-6.95, 6.78, 6.69, 6.51, 6.08, 4.50-4.44, 4.44-4.35, 3.71, 2.55, 2.31, 2.28.

Example 6(36)

5 (1-(4-(2-(2-butoxyethoxy)ethoxy)benzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.49 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.69, 7.30-7.25, 6.97, 6.88-6.78, 4.25-4.15, 3.95-3.88, 3.76-3.70, 3.65-3.59, 3.48, 2.42, 2.40, 1.65-1.50, 1.45-1.30, 0.91.

10 Example 6(37)

(1-(4-(((2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)methoxy)benzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.60 (chloroform : methanol = 9 : 1);

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.76-7.68, 7.28, 7.12-6.94, 6.87-6.82, 6.66, 6.47, 4.30-4.06, 3.72, 3.46-3.23, 2.90, 2.42, 2.40, 1.16.

Example 6(38)

(1-(4-(((2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)methoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

20 TLC: R_f 0.58 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.73, 7.51, 7.17, 7.13-6.95, 6.66, 6.47, 4.30-4.06, 3.75, 3.47-3.22, 2.90, 2.43, 1.17.

Example 6(39)

25 (1-(2-chloro-4-(((2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)methoxy)benzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.58 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.44, 7.22, 7.17-7.00, 6.93, 6.84, 6.67, 6.48, 4.25-4.06, 3.67, 3.47-3.22, 2.89, 2.27, 1.17.

30

Example 6(40)

(1-(2-chloro-4-(((2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)methoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.60 (chloroform : methanol = 9 : 1);

35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.51-7.41, 7.25-7.02, 6.92, 6.67, 6.48, 4.25-4.06, 3.71, 3.47-3.22, 2.89, 2.32, 1.17.

Example 6(41)

40 (1-(2-chloro-4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.60 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.25, 2.91, 3.30, 3.40, 3.64, 4.17, 4.27, 4.61, 6.38, 6.74, 6.83, 6.95, 7.04, 7.12, 7.22, 7.43.

Example 6(42)

5 (1-(4-(((2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.60 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.40, 2.41, 2.91, 3.30, 3.41, 3.71, 4.18, 4.29, 4.61, 6.37, 6.74, 6.83, 6.98, 7.27, 7.71.

10

Example 6(43)

(1-((4-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)phenyl)sulfonyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.55 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.97, 7.86-7.74, 7.58, 7.50, 7.38-7.22, 6.98-6.63, 4.64-4.53, 4.19, 4.10, 3.73, 3.31, 3.17, 2.85.

Example 6(44)

20 (2-methyl-1-((4-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)phenyl)sulfonyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.55 (methylene chloride : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.17, 7.69, 7.42, 7.32-7.19, 6.92-6.75, 6.72-6.64, 4.62-4.34, 4.19, 4.09, 3.62, 3.31, 3.17, 2.86, 2.56.

25 Example 6(45)

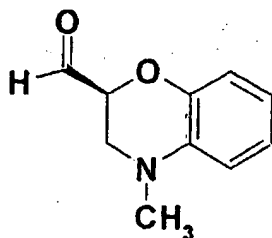
(1-(4-(((2S)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid

TLC: R_f 0.27 (hexane : ethyl acetate = 1 : 1);

30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.73, 7.51, 7.17, 7.10-6.92, 6.73, 6.55-6.45, 4.70-4.60, 4.30, 4.20, 3.75, 3.39, 3.26, 2.90, 2.43, 2.28.

Reference Example 12

(2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-carbaldehyde

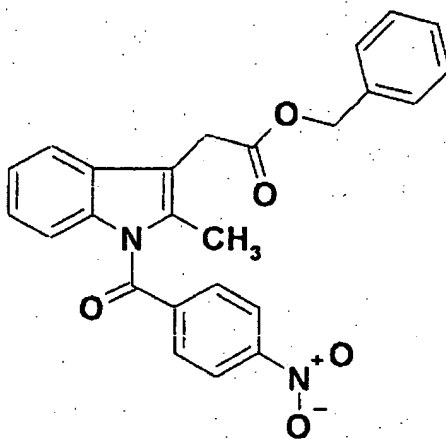


To a solution of the compound prepared in Reference Example 4 (500 mg) in methylene chloride (5 mL) were added triethylamine (1.2 mL) and dimethylsulfoxide (5 mL). To the reaction mixture was added sulfur trioxide pyridine complex (1.4 g). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. To the reaction mixture was added water. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed and the obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 1 : 1) to give the title compound (220 mg) having the following physical data.

TLC: R_f 0.51 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1).

Reference Example 13

benzyl (2-methyl-1-(4-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl)acetate

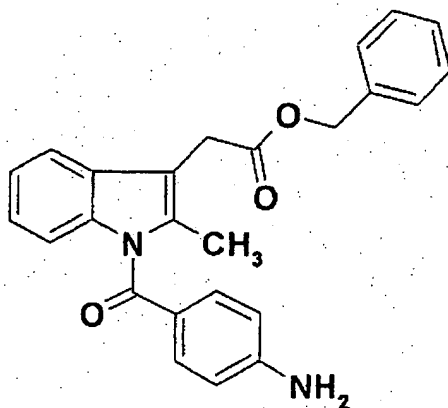


To a solution of the compound prepared in Reference Example 9 (1.1 g) in a mixture of acetonitrile (4 mL) and ethyl acetate (4 mL) were added triethylamine (3.4 mL), 4-dimethylaminopyridine (147 mg) and 4-nitrobenzoylchloride (1.1 g). The mixture was stirred at 40°C for 3 hours. To the reaction mixture were added ethyl acetate and 2N hydrochloric acid. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride subsequently, and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed to give the title compound (1.7 g) having the following physical data.

TLC: R_f 0.53 (ethyl acetate : hexane = 3 : 7).

Reference Example 14

benzyl (1-(4-aminobenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetate



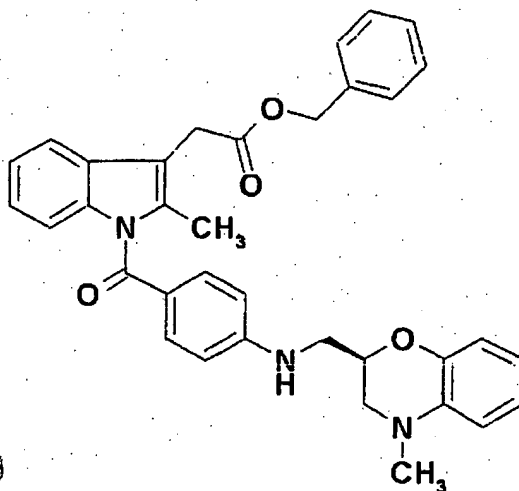
To a solution of the compound prepared in Reference Example 13 (1.7 g) in acetic acid (20 mL) was added iron powder (1.1 g). The mixture was stirred at 60°C for 3 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and then filtered through cellite (trademark). The filtrate was concentrated. The obtained residue was diluted with ethyl acetate, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, water and a saturated aqueous solution of sodium chloride subsequently, and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 7 : 3) and washed with ethyl acetate - hexane to give the title compound (1.0 g) having the following physical data.

TLC: Rf 0.18 (ethyl acetate : hexane = 3 : 7);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.59, 7.50, 7.38-7.26, 7.17-7.00, 6.66, 5.14, 4.25-4.15, 3.76, 2.42.

Example 7

benzyl (2-methyl-1-(4-(((2R)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methyl)amino)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetate



The compound prepared in Reference Example 14 (494 mg) and the compound prepared in Reference Example 12 (220 mg) were dissolved in a mixture of methylene chloride (6 mL) and acetic acid (1 mL). The mixture was stirred at room temperature for 20

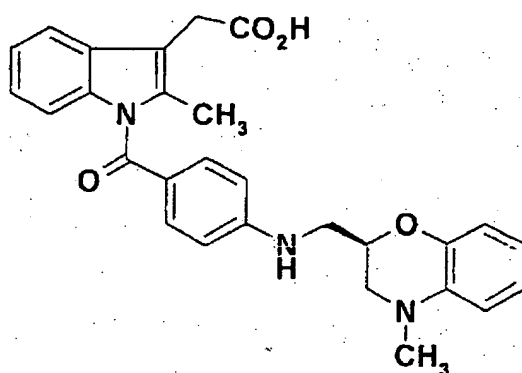
minutes. To the reaction mixture was added sodium triacetoxyborohydride (509 mg). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. To the reaction mixture were added ethyl acetate and water. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, water and a saturated aqueous solution of sodium chloride subsequently, and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 4 : 1 → 7 : 3) to give the compound of the present invention (270 mg) having the following physical data.

TLC: R_f 0.63 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.62, 7.50, 7.38-7.26, 7.17-7.00, 6.93-6.81, 6.71, 6.63, 5.14, 4.78-4.66, 4.56-4.46, 3.77, 3.60-3.44, 3.30, 3.18, 2.90, 2.42.

Example 8

(2-methyl-1-(4-((((2R)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methyl)amino)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid



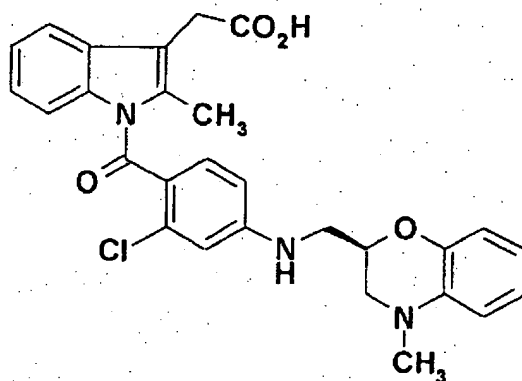
Using the compound prepared in Example 7 instead of the compound prepared in Example 1, the compound of the present invention having the following physical data was obtained by the same procedure of Example 2.

TLC: R_f 0.50 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.64, 7.51, 7.20-7.10, 7.10-7.00, 6.92-6.78, 6.74-6.58, 4.80-4.66, 4.56-4.43, 3.76, 3.56-3.44, 3.30, 3.18, 2.90, 2.44.

Example 9

(1-(2-chloro-4-((((2R)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methyl)amino)benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetic acid



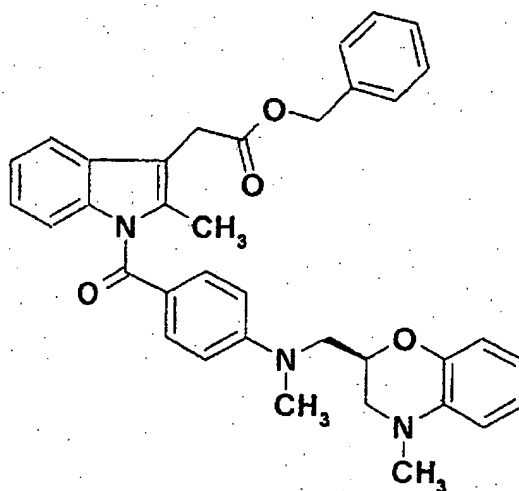
Using a corresponding acid chloride instead of 4-nitrobenzoyl chloride, the compound of the present invention having the following physical data was obtained by the same procedures as a series of reactions of Reference Example 13→Reference Example 14→Example 7→Example 8.

TLC: Rf 0.50 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.48, 7.34-7.04, 6.93-6.79, 6.75-6.66, 6.56, 4.70-4.56, 4.56-4.45, 3.72, 3.55-3.36, 3.30, 3.17, 2.90, 2.36.

Example 10

benzyl (2-methyl-1-(4-(methyl(((2R)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methyl)amino)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetate



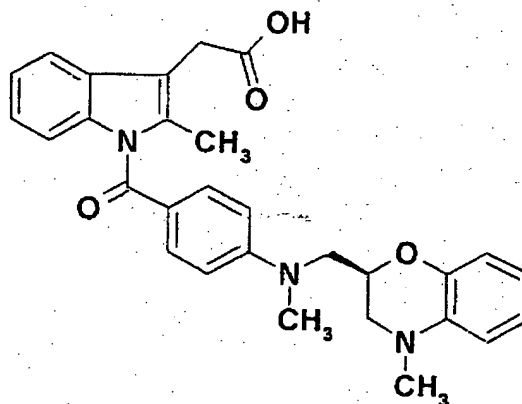
To a solution of the compound prepared in Example 7 (100 mg) in dimethylformamide (3 mL) was added sodium hydride (8 mg). The mixture was stirred at 0°C for 20 minutes. To the reaction mixture was added methyl iodide (0.012 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. To the reaction mixture were added water and ethyl acetate, and then the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed and the obtained residue was

purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 4 : 1 \rightarrow 7 : 3) to give the compound of the present invention (10 mg).

TLC: Rf 0.35 (hexane : ethyl acetate = 3 : 2).

5 Example 11

(2-methyl-1-(4-(methyl(((2R)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methyl)amino)benzoyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid



Using the compound prepared in Example 10 instead of the compound prepared in

10 Example 1, the compound of the present invention having the following physical data was obtained by the same procedure of Example 2.

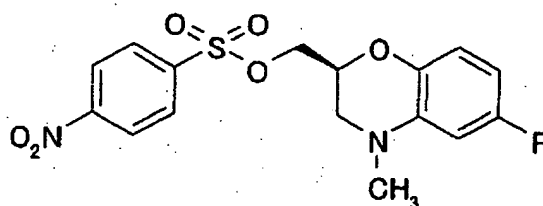
TLC: Rf 0.63 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.71-7.56, 7.51, 7.19-7.00, 6.92-6.60, 4.60-4.52, 3.75, 3.80-3.62, 3.28, 3.16, 3.06, 2.87, 2.43.

15

Example 12

[(2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl]methyl 4-nitrobenzenesulfonate



[(2S)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl]methanol (1g;

20 it was prepared by the same procedure as a series of reactions of Reference Example 1 \rightarrow Reference Example 2 \rightarrow Reference Example 3 \rightarrow Reference Example 4, using 2,5-difluoroaniline instead of 2-fluoroaniline.) and triethylamine (1.8 mL) were dissolved in methylene chloride (10 mL) under an atmosphere of argon. To the solution was added 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.1 g) under ice cooling. The mixture was stirred at room
25 temperature for 1 hour. The reaction mixture was poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1N hydrochloric acid, water and a

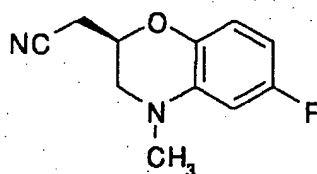
saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The obtained solid was washed with the mixed solvent of ethyl acetate and hexane to give the title compound (1.5 g) having the following physical data.

TLC: R_f 0.46 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1);

5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.40, 8.12, 6.51, 6.23-6.40, 4.40-4.49, 4.30, 4.29, 3.27, 3.10-3.18, 2.84.

Example 13

[(2R)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl]acetonitrile



10 The compound prepared in Example 12 (1.5 g) and potassium cyanide (766 mg) were dissolved in dimethylsulfoxide (20 mL) under an atmosphere of argon and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate : hexane = 1 : 2) to give the title compound (357 mg) having the following physical data.

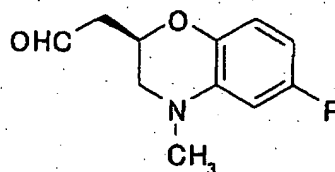
TLC: R_f 0.36 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1);

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6.72, 6.29-6.46, 4.45-4.58, 3.37, 3.20, 2.90, 2.66-2.86.

20

Example 14

[(2R)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl]acetaldehyde



25 The compound prepared in Example 13 (350 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (5 mL) under an atmosphere of argon. To the mixture was added dropwise diisobutylaluminum hydride (0.95M in hexane, 1.97 mL) at -78°C, and the mixture was stirred for 2 hours. To the reaction mixture were added methanol and water at 0°C, and then the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. To the reaction mixture was added 1N hydrochloric acid, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride and then concentrated to give the mixture of the compound prepared in Example 13 and the title compound (1 : 2, 290 mg) having the following physical data.

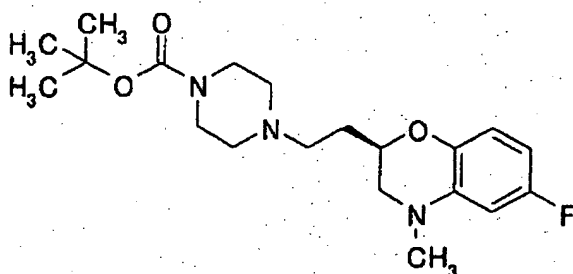
30

TLC: R_f 0.36 (ethyl acetate : hexane = 1 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 9.87, 6.67, 6.24-6.45, 4.62-4.78, 3.31, 3.09, 2.87, 2.65-2.88.

Example 15

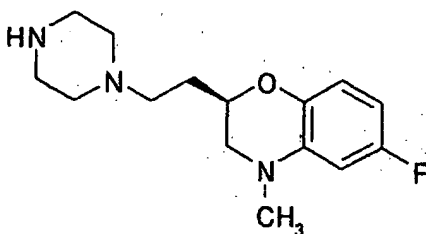
- 5 *tert*-butyl 4-{2-[(2R)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl]ethyl}piperazin-1-carboxylate



A mixture of the compound prepared in Example 13 and the compound prepared in Example 14 (1 : 2, 290 mg) and *tert*-butyl piperazin-1-carboxylate (172 mg) were dissolved in N,N-dimethylformamide (3 mL) under an atmosphere of argon. To the mixture was added sodium triacetoxymethylborohydride (391 mg) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was poured into water and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over an anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate : hexane = 1 : 2 → methanol : chloroform = 1 : 19) to give the title compound (256 mg) having the following physical data. TLC: R_f 0.31 (methanol : chloroform = 1 : 19); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6.66, 6.24-6.40, 4.14-4.25, 3.31-3.57, 3.22, 3.05, 2.86, 2.47-2.66, 2.41, 1.66-1.94, 1.46.

Example 16

(2R)-6-fluoro-4-methyl-2-(2-piperazin-1-ylethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine



The compound prepared in Example 15 (256 mg) was dissolved in ethyl acetate (2 mL). To the mixture was added 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (2 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The reaction mixture was stirred at 40°C for 2 hours. To the reaction mixture was added a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, and then the mixture was extracted with chloroform. The organic layer was

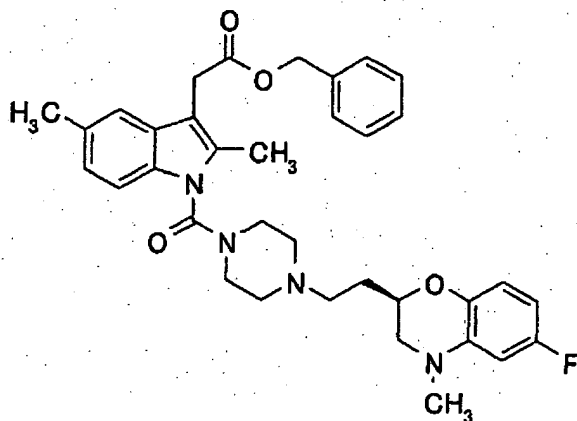
dried over an anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give the title compound (144 mg) having the following physical data.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6.66, 6.24-6.40, 4.14-4.24, 3.22, 3.16, 3.05, 2.93-3.01, 2.86, 2.44-2.68, 1.66-1.95.

5

Example 17

benzyl {1-[(4-{2-[(2R)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl]ethyl}piperazin-1-yl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl}acetate



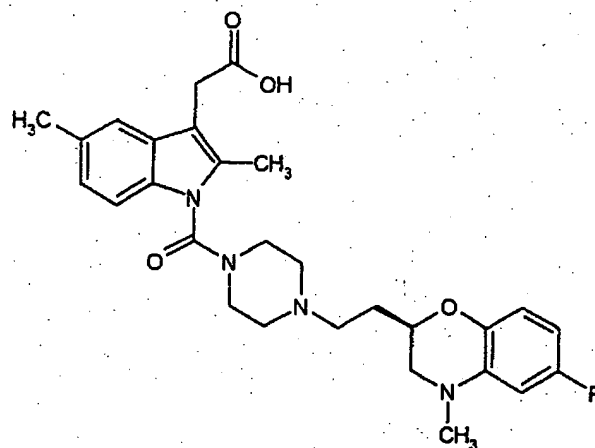
10 Benzyl (2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)acetate (167 mg; it was prepared by the same procedure of Reference Example 9, using 2-(2,5-dimethylindol-3-yl)acetic acid instead of 2-(2-methylindol-3-yl)acetic acid.) and N,N'-carbonyldiimidazole (97 mg) were dissolved in acetonitrile (2 mL) under an atmosphere of argon. The reaction mixture was stirred at 60°C for 20 hours. To the reaction mixture was added a solution of the compound prepared in
15 Example 16 (144 mg) in acetonitrile (2 mL), and the mixture was stirred at 100°C for 10 hours. The reaction mixture was cooled to at room temperature, diluted with ethyl acetate, washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over an anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated, and the obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate) to give the title
20 compound (87 mg) having the following physical data.

TLC: R_f 0.23 (ethyl acetate);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.23-7.39, 7.16, 7.01, 6.65, 6.25-6.40, 5.11, 4.14-4.26, 3.70, 3.36-3.65, 3.21, 3.05, 2.86, 2.49-2.66, 2.34-2.49, 2.40, 1.65-1.94.

25 Example 18

{1-[(4-{2-[(2R)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl]ethyl}-1-piperazinyl)carbonyl]-2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl}acetic acid

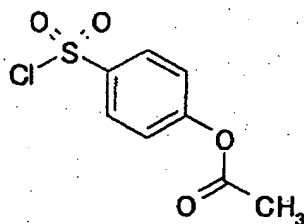


Using the compound prepared in Example 17 instead of the compound prepared in Example 1, the title compound having the following physical data was obtained by the same procedure of Example 2.

- 5 TLC: R_f 0.40 (methanol : chloroform = 1 : 9);
¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.30, 7.10, 6.93, 6.64, 6.32, 4.18, 3.65, 3.63, 3.20, 3.03, 2.85, 2.74, 2.40, 2.38, 1.95.

Reference Example 15

- 10 4-(chlorosulfonyl)phenyl acetate



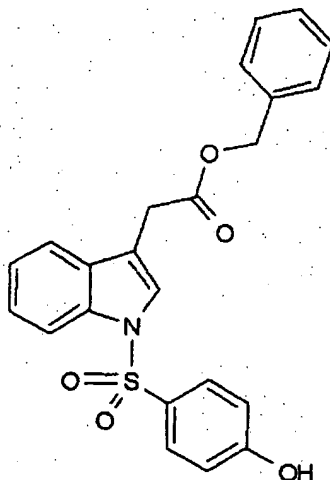
- To a solution of 4-hydroxybenzenesulfonic acid (6 g) in pyridine (20 mL) was added acetic anhydride (20 mL) at room temperature, and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. An appeared solid was collected by suction filtration and then washed with hexane. To a solution of the solid in N,N-dimethylformamide (40 mL) was added thionyl chloride (5 mL) at 0°C, and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour. To the reaction mixture were added ice-water and ethyl acetate. The mixture was extracted with ethyl acetate (twice). The organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated *in vacuo* to give the title compound (5.8 g) having the following physical data.
- 15
- 20

TLC: R_f 0.55 (ethyl acetate : hexane = 3 : 7);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.07, 7.37, 2.36.

Reference Example 16

- 25 benzyl {1-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}acetate



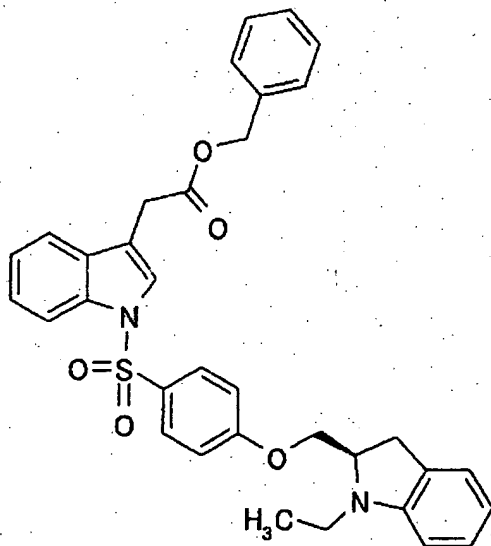
To a solution of the compound prepared in Reference Example 15 (650 mg) and benzyl 1H-indol-3-ylacetate (478 mg; it was prepared by the same procedure of Reference Example 9, using 2-(indol-3-yl)acetic acid instead of 2-(2-methylindol-3-yl)acetic acid) in methylene chloride (4 mL) were added 20N aqueous solution of sodium hydroxide (0.46 mL) and tetrabutylammonium chloride (51 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. To the reaction mixture were added ethyl acetate and water. The mixture was extracted with ethyl acetate (twice). The organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated. The obtained residue was dissolved in methylene chloride (5 mL). To the solution was added piperidine (1.5 mL), and the mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added 2N hydrochloric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate (twice). The organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane : ethyl acetate = 9 : 1 → 4 : 1 → 7 : 3) to give the title compound (300 mg) having the following physical data.

TLC: R_f 0.14 (ethyl acetate : hexane = 3 : 7);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.96, 7.72, 7.55, 7.46, 7.38-7.27, 7.22, 6.72, 5.58, 5.15, 3.74.

Example 19

benzyl {1-[(4-{[(2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]methoxy}phenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}acetate

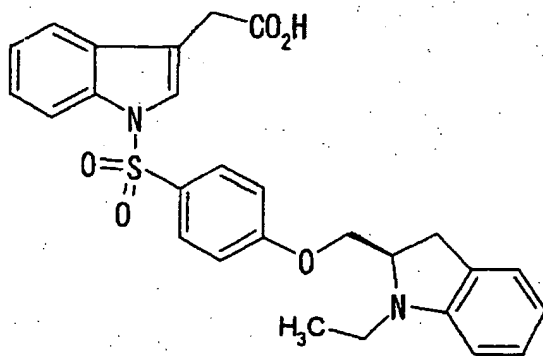


Using the compound prepared in Reference Example 16 instead of the compound prepared in Reference Example 11, and using [(2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]methanol instead of 2-(2-butoxyethoxy)ethanol, the title compound having the following data was obtained by the same procedure of Example 4.

TLC: R_f 0.53 (ethyl acetate : hexane = 3 : 7).

Example 20

{1-[(4-[[[(2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]methoxy]phenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl]}acetic acid



Using the compound prepared in Example 19 instead of Example 1, the title compound having the following data was obtained by the same procedure of Example 2.

TLC: R_f 0.50 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.97, 7.82, 7.59, 7.50, 7.37-7.21, 7.10-7.00, 6.89, 6.63, 6.43, 4.26-3.96, 3.74, 3.40-3.10, 2.79, 1.10.

Example 21(1)-Example 21(5)

Using 2-(2-methylindol-3-yl)acetic acid or a corresponding carboxylic acid derivatives, and acid halide derivatives, which is corresponding the compound prepared in

Reference Example 8, the following compounds were obtained by the same procedures as a series of reactions of Reference Example 9→Example 1→Example 2.

Example 21(1)

5 [2-methyl-1-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-{{(2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl}methoxy}benzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid

TLC: Rf 0.81 (chloroform : methanol = 9 : 1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.41, 7.19, 6.88, 6.77, 6.69, 4.66, 4.52, 3.66, 3.38, 3.30, 2.91, 2.33.

10 Example 21(2)

[1-(2-fluoro-5-methyl-4-{{(2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl}methoxy}benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid

TLC: Rf 0.46 (chloroform : methanol : acetic acid = 9 : 1 : 0.1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.49, 7.40, 7.16, 6.87, 6.70, 6.62, 4.70, 4.23, 3.73, 3.36, 2.92, 2.40, 2.23.

15

Example 21(3)

[5-fluoro-1-(2-fluoro-5-methyl-4-{{(2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl}methoxy}benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid

TLC: Rf 0.56 (chloroform : methanol : acetic acid = 9 : 1 : 0.1);

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.38, 7.15, 6.85, 6.70, 6.62, 4.70, 4.23, 3.67, 3.36, 2.92, 2.35, 2.23.

Example 21(4)

[1-(5-chloro-2-fluoro-4-{{(2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl}methoxy}benzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid

25 TLC: Rf 0.61 (chloroform : methanol : acetic acid = 9 : 1 : 0.1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.66, 7.50, 7.17, 6.81, 4.75, 4.30, 3.73, 3.39, 2.93, 2.40.

Example 21(5)

[1-(5-chloro-2-fluoro-4-{{(2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl}methoxy}benzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid

30 TLC: Rf 0.47 (chloroform : methanol : acetic acid = 9 : 1 : 0.1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.65, 7.18, 6.82, 4.74, 4.30, 3.67, 3.39, 2.92, 2.35.

Example 22(1)-Example 22(6)

35 Using the compound prepared in Reference Example 9 or a corresponding indole derivatives, and alcohol derivatives instead of 2-(2-butoxyethoxy)ethanol, the compounds of the present invention were obtained by the same procedures as a series of reactions of Reference Example 10→Reference Example 11→Example 4→Example 2.

Example 22(1)

[1-(4-{[(2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]methoxy}-2,5-dimethylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid

TLC: Rf 0.50 (ethyl acetate : hexane : acetic acid = 5 : 5 : 1);

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.48, 7.18, 7.05, 6.72, 6.65, 6.47, 4.17, 3.72, 3.38, 2.89, 2.34, 2.27, 2.14, 1.18.

Example 22(2)

10 [1-(4-{[(2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]methoxy}-2,5-dimethylbenzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid

TLC: Rf 0.50 (ethyl acetate : hexane : acetic acid = 5 : 5 : 1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.07, 6.78, 6.72, 6.66, 6.47, 4.16, 3.67, 3.38, 2.89, 2.30, 2.26, 2.14, 1.18.

Example 22(3)

15 [1-(4-{[(2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]methoxy}-3-methylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid

TLC: Rf 0.41 (chloroform : methanol : acetic acid = 9 : 1 : 0.1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.56, 7.06, 6.65, 4.92, 4.20, 3.75, 3.40, 2.96, 2.42, 2.23, 1.16.

20 Example 22(4)

[1-(4-{[(2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]methoxy}-3-methylbenzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid

TLC: Rf 0.52 (chloroform : methanol : acetic acid = 9 : 1 : 0.1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.55, 7.12, 6.96, 6.68, 4.92, 4.25, 3.67, 3.40, 2.96, 2.37, 2.22, 1.16.

25

Example 22(5)

[1-(4-{[(2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]methoxy}-2,3-dimethylbenzoyl)-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid

TLC: Rf 0.56 (chloroform : methanol : acetic acid = 9 : 1 : 0.1);

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.47, 7.10, 6.66, 4.15, 3.70, 3.35, 2.90, 2.31, 2.24, 2.19, 1.16.

Example 22(6)

[1-(4-{[(2R)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]methoxy}-2,3-dimethylbenzoyl)-5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid

35 TLC: Rf 0.43 (chloroform : methanol : acetic acid = 9 : 1 : 0.1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.17, 6.74, 6.47, 4.15, 3.66, 3.39, 2.90, 2.22, 1.16.

Formulation Example 1

40 The following components were admixed in a conventional method and punched out to obtain 100 tablet of a diameter of 6 mm, thickness 2 mm, 100 mg in weight, each containing 50 mg of the active ingredient.

	(2-methyl-1-((6-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-pyridinyl)carbonyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid	5.0g
	Carboxymethyl cellulose calcium (disintegrating agent)	0.2 g
	Magnesium stearate (lubricant)	0.1 g
5	Microcrystalline cellulose	4.7 g

Formulation Example 2

The following components were admixed in a conventional method, and the solution was filtered for dust removal in a conventional method, sterilized by heating or filtration, placed at 5 ml into ampoules and freeze-dried in a conventional method to thereby obtain 100 ampoules each containing 20 mg of the active ingredient.

	(2-methyl-1-((6-(((2S)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-yl)methoxy)-3-pyridinyl)carbonyl)-1H-indol-3-yl)acetic acid	2.0g
	Mannitol	20 g
15	Distilled water	1000 ml

Industrial Applicability

Since the compounds of the present invention represented by formula (I) binds to CRTH2 receptors and shows antagonistic activity, they are believed to be useful for prevention and/or treatment of diseases such as allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, systemic mast cell activating disorder, anaphylaxis shock, airway contraction, urticaria, eczema, pimples, allergic bronchial pulmonary aspergillosis, sinusitis, migraine, nasal polypus, anaphylactic vasculitis, eosinophilia, contact dermatitis, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis, urticaria, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis and contact dermatitis), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleep disorder) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, autoimmune disease, cerebral lesion, hepatopathy, graft rejection, chronic articular rheumatism, pleuritis, osteoarthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. They also participate in sleep and aggregation of platelets and are believed to be useful for those diseases as well.

Also, since the compounds of the present invention represented by formula (I) binds to DP receptors and shows antagonistic activity, they are believed to be useful for prevention and/or treatment of diseases such as allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, systemic mast cell activating disorder, anaphylaxis shock, airway contraction, urticaria, eczema, pimples, allergic bronchial pulmonary aspergillosis, sinusitis, migraine, nasal polypus, anaphylactic vasculitis, eosinophilia, contact dermatitis, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis, urticaria, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis and contact dermatitis), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleep

disorder) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, autoimmune disease, cerebral lesion, hepatopathy, graft rejection, chronic articular rheumatism, pleuritis, osteoarthritis, Crohn's

5. disease, ulcerative colitis and irritable bowel syndrome.